COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec

Avis du Comité sur l'immunisation du Québec
et Comité scientifique *ad hoc* VPH

La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts

Direction des risques biologiques
et de la santé au travail

Juillet 2012

Institut national
de santé publique
Québec

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec

Comité scientifique *ad hoc* VPH

RÉDACTEURS

Ève Dubé, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Patricia Goggin, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

MEMBRES ACTIFS DU CIQ

François Boucher, Département de pédiatrie, Université Laval, Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon CHUL (CHUQ-CHUL) et Centre de recherche, Centre hospitalier universitaire de Québec

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette, Département de microbiologie - Maladies infectieuses et Prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke et Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie et Université McGill

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

MEMBRES LIAISON DU CIQ

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec et Agence de la santé et des services sociaux de Montréal/Direction de santé publique

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre de santé et de services sociaux de Thérèse-de-Blainville

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec et Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec et Hôpital Sainte-Justine

Dominique Tessier, Collège québécois des médecins de famille et Clinique médicale du Quartier Latin

Louise Valiquette, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses et Agence de la santé et des services sociaux de Montréal/Direction de santé publique

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 – 3e TRIMESTRE 2012
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-65701-9 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-65702-6 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2012)

MEMBRES D'OFFICE DU CIQ

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

COMITÉ SCIENTIFIQUE *AD HOC* VPH DE L'INSPQ

Paul Brassard, Hôpital Royal Victoria et Université McGill

Marc Brisson, Centre de recherche FRSQ, Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Michel Couillard, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

François Coutlée, Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Ève Dubé, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Eduardo Franco, Département d'oncologie, d'épidémiologie et de biostatistique, Université McGill

Patricia Goggin, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Grenier, Agence de la santé et des services sociaux de la Mauricie et du Centre-du-Québec et ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Leclerc, Université du Québec à Rimouski

Marie-Hélène Mayrand, Institut national de santé publique du Québec et Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

Lina Noël, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Zeev Rosberger, Hôpital Général Juif et Université McGill

Michel Roy, Hôtel-Dieu de Québec, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Philippe Sauthier, Hôpital Notre-Dame, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Jocelyne Sauvé, Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie

PERSONNES CONSULTÉES

Horacio Arruda, ministère de la Santé et des Services sociaux

Marc Steben, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Sylvie Venne, ministère de la Santé et des Services sociaux

PROFESSIONNELS EN SOUTIEN À LA RÉALISATION DE L'AVIS

Marie-Claude Boily, Centre de recherche FRSQ, Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec
Département d'épidémiologie des maladies infectieuses, Imperial College, Londres, Royaume-Uni

Fannie Defay, Unité de recherche en santé publique, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Mélanie Drolet, Centre de recherche FRSQ, Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Marie-Claude Gariépy, Unité de recherche en santé publique, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Marilou Kiely, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Jean-François Laprise, Centre de recherche FRSQ, Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec

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

Talia Malagon, Centre de recherche FRSQ, Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Najwa Ouhoummane, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Andrea Trevisan, Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), Institut national de santé publique du Québec

Nicolas Van de Velde, Centre de recherche FRSQ, Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

En ce qui concerne le sondage réalisé dans le cadre des travaux ayant mené au présent avis et décrit à la section 9.5, nous aimerions remercier toutes les personnes qui ont pris le temps de compléter le questionnaire ainsi que la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ), l'Association des pédiatres du Québec (APQ) et l'Association des obstétriciens gynécologues du Québec (AOGQ) pour leur soutien lors de la collecte des données. Nous soulignons également l'aide technique inestimable apportée par madame Josiane Rivard. Ce sondage ainsi que les dépenses reliées aux rencontres du comité d'experts ont été supportés financièrement par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

MISE EN CONTEXTE ET SOMMAIRE

MISE EN CONTEXTE

En avril 2008, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec annonçait l'implantation d'un programme de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) pour l'automne 2008. Cette annonce faisait suite au dépôt, en octobre 2007, du rapport du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), intitulé « Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec ». Au moment de la rédaction du rapport, seul le vaccin quadrivalent était homologué au Canada. Ce rapport ne faisait pas la comparaison directe entre les vaccins quadrivalent (Gardasil®) et bivalent (Cervarix^{MC}). En février 2008, le CIQ a rédigé un second avis intitulé : « Les vaccins contre le virus du papillome humain » qui répondait par l'affirmative à la question : « est-ce que les deux vaccins contre les VPH sont considérés équivalents pour l'atteinte du but énoncé pour le programme d'immunisation, soit de réduire l'incidence et la mortalité entraînées par le cancer du col utérin? ».

Depuis la publication de ces deux documents, l'homologation du vaccin quadrivalent a été étendue aux garçons et aux hommes âgés de 9 à 26 ans ainsi qu'aux femmes de 27 à 45 ans et le vaccin bivalent a été homologué chez les femmes de 10 à 25 ans. Dans ce contexte, le MSSS a demandé à l'INSPQ, dans sa lettre datée du 30 juin 2010, un avis portant sur les trois questions suivantes :

1) L'objectif du programme de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) tel que recommandé par le CIQ, soit de réduire la morbidité et la mortalité entraînées par le cancer du col utérin, doit-il être maintenu (ou élargi)?
2) En fonction de la réponse à la question précédente, peut-on considérer les deux vaccins équivalents pour l'atteinte de l'objectif sanitaire?
3) En corollaire, quelle est la recommandation de l'INSPQ quant à l'inclusion des garçons dans le programme de vaccination contre les VPH?

La problématique de la prévention des maladies attribuables aux virus du papillome humain (VPH) déborde le champ des maladies infectieuses traditionnellement couvert par la vaccination. C'est pourquoi le CIQ a travaillé à nouveau avec un groupe élargi d'experts provenant notamment des secteurs de la gynécologie, de la lutte contre le cancer et des infections transmissibles sexuellement.

Méthode et étapes réalisées

D'abord, une synthèse des connaissances disponibles depuis le 15 août 2007, date à laquelle se terminait la revue de la littérature pour le rapport détaillé d'octobre 2007, a été effectuée par un comité de rédaction et présentée en suivant le modèle développé par Erickson et De Wals (Vaccine, 2005). Une recension des écrits (et l'examen de leurs références) publiés et non publiés (par exemple, les résumés des principaux congrès portant sur la thématique des VPH) a été réalisée par des personnes considérées expertes de contenu pour chacun des chapitres. La littérature a été analysée et résumée par la personne responsable du chapitre, et seuls les documents pertinents aux réponses à fournir dans le présent avis ont été intégrés. Par exemple, plusieurs articles portant sur l'acceptabilité de la

vaccination contre les VPH en Asie et en Afrique ont été publiés au cours des dernières années, mais ces articles n'ont pas été inclus dans le présent avis. De plus, une attention particulière a été portée à la méthodologie des études recensées et l'équipe de rédaction a tenté d'apporter les nuances nécessaires, lorsque c'était requis.

En plus de recenser ce qui a été publié ailleurs, des données spécifiques pour le Québec ont été générées. Ces dernières ont porté sur l'acceptabilité de la vaccination par les professionnels de la santé et sur des analyses d'impact populationnel et de coût-efficacité. Des présentations et un document de travail ont été produits et ont soutenu les discussions lors de rencontres du CIQ (décembre 2010 et décembre 2011) et du comité élargi (mai 2011 et janvier 2012), rassemblant plus de 30 experts provenant de domaines intéressés par les maladies attribuables aux VPH. Lors de ces deux rencontres, des présentations ont été réalisées et des questions précises ont été discutées. Un tour de table a été réalisé pour obtenir l'opinion de chacun des membres sur les questions centrales. Après la deuxième rencontre, une première formulation de propositions (recommandations) a été écrite par l'équipe de rédaction. Le libellé des propositions a tenu compte du fait que, pour certaines questions, le consensus n'a pas été atteint. Le point de vue majoritaire y a alors été exprimé. Suite à une consultation par courriel, les propositions présentées aux pages XI-XII ont été approuvées par l'ensemble des membres du comité élargi.

Ces propositions, présentées aux pages XI-XII, ont été soumises à l'ensemble des membres du comité élargi par courriel pour obtenir suggestions et approbation.

Il est également à noter que l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité scientifique ad hoc sur la vaccination contre les VPH, qui inclut les membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), de déclarer toute situation pouvant entraîner un conflit d'intérêts relatif au sujet étudié. Les membres du comité ont donc eu l'obligation de compléter un formulaire de déclarations d'intérêts (DI), afin de divulguer tout lien direct ou indirect avec les entreprises privées ou les institutions publiques dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les VPH.

Contenu du présent avis

Ce document présente d'abord la mise en contexte et un résumé de l'ensemble de l'avis. Ensuite, une mise à jour des connaissances est présentée, selon quatre grandes sections : le fardeau des maladies liées aux VPH (chapitres 1 à 4), les caractéristiques des vaccins disponibles (chapitres 5 à 8), l'acceptabilité, la faisabilité et les enjeux éthiques de la vaccination contre les VPH (chapitres 9 à 13) et les analyses économiques (chapitre 14) s'y rapportant. Enfin, des propositions/recommandations sont présentées et des pistes de recherche sont suggérées. Pour conclure, les annexes présentent la synthèse des intérêts déclarés par les membres du comité et une description des études sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH.

SOMMAIRE

Fardeau de la maladie

Les virus du papillome humain (VPH) appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*, qui comprend au moins une centaine de génotypes affectant la peau ou les muqueuses. Parmi ces derniers, une quarantaine affectent plus particulièrement la région anogénitale et une quinzaine sont oncogènes. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70-76 % des cancers du col utérin dans le monde. Les génotypes 6 et 11, non oncogènes, sont responsables de la plupart des cas de condylomes.

Les données de prévalence et d'incidence des infections aux VPH sont estimées à partir d'études épidémiologiques et sont mieux documentées chez les femmes que chez les hommes. La prévalence des VPH varie largement selon la région géographique, l'âge, la sous-population sélectionnée et la méthode de détection des VPH utilisée. Chez les femmes, la prévalence globale des infections génitales au niveau mondial (ajustée pour l'âge) est estimée à 11,7 %. Elle présente un pic chez les jeunes de 20-24 ans et diminue par la suite avec l'âge. Le risque d'acquérir une infection par les VPH est particulièrement élevé dans les premières années suivant le début des activités sexuelles. Certains estiment que plus de 70 % des femmes actives sexuellement contracteront une infection par les VPH à un moment de leur vie. Chez les hommes, la prévalence de l'infection au niveau génital serait aussi élevée, sinon supérieure, mais présenterait moins de variation avec l'âge.

La transmission des VPH se fait habituellement par voie sexuelle, et le risque de contracter l'infection est influencé par le comportement sexuel, dont le nombre de partenaires sexuels. Si l'infection est fréquente dans la population, la majorité des infections vont se résorber spontanément. Une infection persistante accroît le risque d'évolution vers un cancer, mais cette évolution se fait sur plusieurs années, ce qui explique pourquoi le cancer du col utérin est rare avant l'âge de 30 ans et pratiquement inexistant avant l'âge de 20 ans. On peut détecter les états précurseurs du cancer du col utérin par un test cytologique (test de Pap). Il existe des traitements efficaces pour freiner l'évolution vers le cancer. Cependant, plus de la moitié des cas de cancer du col utérin s'expliquent actuellement par un recours insuffisant au test de dépistage.

Plusieurs cancers sont causés par les VPH. Au Québec, de 2004 à 2007, on a observé en moyenne 281 nouveaux cas de cancer du col utérin et 69 décès par année. Les VPH sont également impliqués dans une fraction des cancers de la sphère anogénitale, notamment des cancers de l'anus (83 %), de la vulve (66 %), du vagin (70 %) et du pénis (49 %). Ils sont également retrouvés dans des cas de cancer de la sphère oropharyngée, essentiellement au niveau de l'oropharynx (47 %) et dans une plus faible proportion au niveau de la cavité orale (16 %) et du larynx (14 %). Le génotype 16 est le plus souvent en cause dans ce type de cancer.

Lorsqu'on applique la fraction attribuable aux VPH et plus particulièrement celle attribuée aux génotypes 16 et 18 estimée à partir des données de la littérature à l'ensemble des cancers « associés[1] » aux VPH, recensés durant la période 2004-2007, le nombre de cas de cancer potentiellement évitables par la vaccination est de 356 cas par année chez les femmes et 179 chez les hommes. Si on ne tient pas compte des cancers de la cavité orale et du larynx (dont le lien de causalité avec l'infection aux VPH est toujours à l'étude), le nombre de cancers potentiellement évitables est de 339 chez les femmes et 129 chez les hommes.

À ce fardeau clinique, on doit ajouter des efforts intenses de dépistage du cancer du col utérin puisqu'il se fait plus d'un million de tests de dépistage du cancer du col utérin annuellement au Québec, ainsi que les interventions d'évaluation des résultats anormaux et le traitement des états précurseurs.

Les VPH non oncogènes contribuent également au fardeau de la maladie. Les condylomes, le plus souvent associés aux génotypes 6 et 11, touchent autant les femmes que les hommes, avec un pic d'incidence observé avant l'âge de 30 ans. Au Canada, seuls le Manitoba et la Colombie-Britannique disposent actuellement de données populationnelles sur l'incidence et la prévalence de cette maladie, estimées à partir des consultations pour cette condition. Au Manitoba, les femmes de 20-24 ans (5,7/1 000 personnes-années) et les hommes de 25-29 ans (4,6/1 000 personnes-années) avaient les taux les plus élevés. En Colombie-Britannique, entre 1998 et 2006, le taux standardisé d'incidence était de 1,3/1 000 personnes-années chez les hommes et de 1,2/1 000 personnes-années chez les femmes. En appliquant ces données à la population du Québec, environ 14 000 cas de condylomes pourraient être diagnostiqués annuellement chez les femmes et les hommes québécois.

La papillomatose respiratoire récidivante (PRR), également associée aux génotypes 6 et 11, peut affecter les adultes ou les jeunes enfants. L'incidence de la forme juvénile est estimée à 0,24 par 100 000 enfants-années de moins de 14 ans au Canada (environ 2 nouveaux cas par année au Québec). Bien que peu fréquente, la maladie peut entraîner une morbidité importante et des interventions chirurgicales répétées chez certains sujets.

Vaccins

Immunogénicité

Les deux vaccins contre les VPH homologués au Canada se sont montrés immunogènes à court et moyen terme. Les deux vaccins sont plus immunogènes et mieux tolérés quand ils sont administrés à la préadolescence et à l'adolescence. En effet, deux doses du vaccin bivalent ou quadrivalent administrées à un intervalle de 6 mois aux individus âgés de 9-14 ans induisent des titres d'anticorps similaires ou supérieurs à ceux observés après trois doses du vaccin administrées aux individus de 15-26 ans chez qui l'efficacité clinique a été démontrée. Il n'y a pas de différences importantes dans l'immunogénicité des vaccins chez les femmes et hommes du même âge. La grande majorité des données provenant des études cliniques effectuées par les fabricants des vaccins sont difficilement comparables. La

[1] Le terme « associé » aux VPH se réfère ici à la catégorie, même si ce ne sont pas tous les cancers de cette catégorie qui sont causés par les VPH.

comparaison directe de l'immunogénicité des deux vaccins a été faite dans une seule étude. Les données en provenance de cette étude montrent que le vaccin bivalent est plus immunogène pour les VPH-16, VPH-18 et certains autres types de VPH étroitement reliés génétiquement aux deux types de VPH inclus dans les deux vaccins (VPH-31, VPH-33, VPH-45). Cependant, le vaccin quadrivalent induit une immunité additionnelle contre les VPH-6 et VPH-11 qui sont responsables des lésions non cancéreuses liées aux VPH (condylomes anogénitaux et papillomatose respiratoire, principalement).

Efficacité

Les données d'efficacité vaccinale sont limitées aux individus de 15 ans et plus. Chez les femmes, les deux vaccins se sont montrés efficaces à prévenir :

- Les précurseurs et les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin causés par les VPH 16 et 18;
- Les adénocarcinomes *in situ* (AIS) du col de l'utérus.

Le vaccin quadrivalent est également efficace pour prévenir, chez les femmes et les hommes, les condylomes causés par les types 6 et 11 ainsi que les précurseurs et cancers de l'anus causés par les VPH des types 16 et 18.

L'homologation des vaccins pour les individus de moins de 15 ans a été effectuée exclusivement sur les données d'immunogénicité (*bridging immunogenicity studies*).

L'efficacité des vaccins semble diminuer avec l'âge à l'administration. Deux hypothèses peuvent expliquer la diminution de l'efficacité avec l'âge : (1) une moins bonne réponse immunitaire; (2) une proportion plus élevée d'individus infectés avant de recevoir le vaccin.

La durée présentement connue de l'efficacité clinique des vaccins est d'au moins 9 ans chez les femmes et d'au moins 3 ans chez les hommes.

Il n'y a pas d'études de comparaison directe de l'efficacité des deux vaccins. Les critères d'admissibilité à l'étude, le moment à partir duquel les infections et les lésions ont été comptées et la façon d'analyser et de présenter les résultats sont différents pour les deux vaccins. À moyen terme, les analyses des cohortes plus au moins semblables montrent une excellente efficacité des deux vaccins contre les infections persistantes et les lésions dues aux virus inclus dans le vaccin. Les deux vaccins ont montré aussi une certaine protection croisée. Les données existantes semblent indiquer une plus large protection croisée après l'administration du vaccin bivalent. La durée de la protection contre les types de VPH inclus dans les vaccins aussi bien que la durée de l'immunité croisée restent inconnues.

L'impact de la vaccination au niveau populationnel, deux à quatre ans après l'implantation d'un programme avec le vaccin quadrivalent, a été rapporté pour les condylomes anogénitaux. Les données écologiques en provenance de certaines cliniques de maladies transmissibles sexuellement en Australie montraient une diminution de la proportion des individus avec un diagnostic de condylomes anogénitaux allant jusqu'à 90 %. Même s'il est difficile d'extrapoler ces données à la population générale, elles indiquent la possibilité d'obtenir une réduction importante des condylomes anogénitaux dans une période

relativement courte après l'implantation d'un programme de vaccination avec le vaccin quadrivalent.

L'efficacité d'un nombre réduit de doses du vaccin reste relativement peu étudiée. Cependant, les quelques données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles sur les calendriers comportant uniquement deux doses sont encourageantes.

L'efficacité des deux vaccins pour réduire les anomalies cytologiques et les procédures qui s'en suivent a également été démontrée et se situerait entre 20 et 33 %.

Il est plausible que les deux vaccins contre les VPH protègent contre certains cancers non anogénitaux reliés aux VPH-16 et VPH-18 et que le vaccin quadrivalent protège contre la papillomatose respiratoire aussi. Cependant, il n'y a présentement aucune donnée clinique sur l'impact de la vaccination sur ces maladies.

En se basant sur les données existantes, les deux vaccins contre les VPH, approuvés au Canada, sont efficaces à court et moyen terme et les deux pourraient être utilisés dans le programme public de vaccination. Par contre, seul le vaccin quadrivalent protège contre les condylomes.

Sécurité

Les deux vaccins sont bien tolérés. Les réactions légères et modérées au point d'injection seraient plus fréquentes après l'administration du vaccin bivalent. Il n'y a pas d'augmentation des réactions indésirables avec le nombre de doses de vaccins administrées.

Acceptabilité, faisabilité et enjeux éthiques

Acceptabilité

Les données récentes de la littérature indiquent que la population et les professionnels de la santé demeurent majoritairement favorables à la vaccination des jeunes filles de 9 à 17 ans. Ils approuvent aussi la vaccination des garçons et des femmes de 18 à 26 ans. La barrière du coût du vaccin est la plus importante et la recommandation du médecin demeure l'élément le plus déterminant dans l'acceptabilité de la vaccination.

Au Québec, en 2010-2011, les taux de couverture vaccinale contre les VPH en 4^{e} primaire et 3^{e} secondaire dépassaient 75 %, indiquant une bonne acceptabilité de la vaccination chez les parents pour leurs jeunes filles et chez les adolescentes.

Enfin, les résultats du sondage réalisé auprès des professionnels de la santé du Québec, bien que devant être interprétés avec prudence en raison du faible taux de réponse, dénotent un intérêt important pour la vaccination des garçons. Toutefois, selon les répondants, si un élargissement du programme de vaccination gratuit était prévu, la priorité devrait aller dans un premier temps aux femmes de 18 à 26 ans.

Faisabilité

L'organisation des services représente une difficulté majeure à la vaccination des femmes de 18 à 26 ans, puisque le milieu scolaire n'offre généralement pas la possibilité de rejoindre ces femmes. Toutefois, la vaccination des garçons d'âge scolaire semble plus facile à réaliser. En effet, l'élargissement de la vaccination contre les VPH à l'ensemble de la population scolaire plutôt qu'aux filles seulement pourrait se faire relativement facilement. Dans les deux cas, il sera essentiel d'expliquer davantage au public et aux professionnels de la santé le rôle des vaccins dans la prévention des maladies causées par les VPH, et on peut supposer que la couverture vaccinale chez les garçons serait comparable à celle obtenue chez les filles.

Enjeux éthiques

Plusieurs enjeux éthiques ont déjà été soulevés en lien avec la vaccination contre les VPH. L'homologation du vaccin bivalent pour les femmes de 10 à 25 ans et du quadrivalent pour les femmes de plus de 26 ans et pour les garçons et jeunes hommes de 9 à 26 ans en pose de nouveaux.

D'abord, l'absence d'un programme de vaccination contre les VPH financé par l'État ciblant les femmes de plus de 18 ans et les jeunes hommes soulève des enjeux éthiques en lien avec la justice sociale. De plus, si pour des raisons épidémiologiques ou logistiques, les vaccins contre les VPH sont offerts gratuitement seulement à certains sous-groupes de la population (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH), personnes séropositives pour le VIH), il y a alors des risques de stigmatisation. Enfin, le choix de l'objectif du programme de vaccination financé par l'État risque de soulever des enjeux en ce qui a trait au respect du principe de l'utilité (coûts/bénéfices).

Analyses économiques

La vaccination des filles en milieu scolaire avec le vaccin bivalent ou le vaccin quadrivalent est très coût-efficace et le ratio coût-efficacité du vaccin quadrivalent demeure inférieur à celui du vaccin bivalent dans la presque totalité des scénarios analysés, à prix égal des vaccins.

Dans l'ensemble des scénarios analysés, le ratio coût-efficacité de la vaccination des filles seulement, avec le vaccin bivalent ou quadrivalent, se situe sous le seuil québécois généralement accepté de coût-efficacité. Le programme de vaccination actuel des jeunes filles est donc considéré coût-efficace. Dans la presque totalité de ces scénarios, l'estimation du ratio coût-efficacité pour l'utilisation du vaccin bivalent est supérieure à celle pour le vaccin quadrivalent, à prix égal des vaccins. Cette différence est principalement attribuable au fardeau des condylomes prévenu avec le vaccin quadrivalent. Par conséquent, le prix du vaccin bivalent devrait être inférieur à celui du quadrivalent pour que ce vaccin représente une alternative économiquement intéressante par rapport au quadrivalent.

L'ajout de la vaccination des jeunes garçons au programme actuel de vaccination des filles ne serait vraisemblablement pas coût-efficace et ne procurerait que très peu de bénéfices additionnels aux femmes et aux hommes hétérosexuels; la majorité des

bénéfices seraient réalisés dans le futur chez les hommes qui auront des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH).

Les analyses prédisent que les hommes hétérosexuels bénéficieront d'une importante réduction du fardeau relié aux maladies causées par les VPH par la protection indirecte (immunité de groupe) que leur confèrerait la vaccination des filles avec le vaccin quadrivalent. La majeure partie des bénéfices de la vaccination des garçons serait réalisée chez les HARSAH (qu'on suppose non protégés par la vaccination des filles) qui représentent une faible proportion de la population masculine. Pour l'ensemble des scénarios considérés, les analyses économiques réalisées prédisent que l'ajout de la vaccination des garçons à celle des filles résulterait en des ratios coût-efficacité très supérieurs au seuil québécois de coût-efficacité généralement accepté.

Propositions

L'objectif qui a rassemblé la majorité des participants au Comité scientifique *ad hoc* est le suivant :

Réduction de l'incidence, de la morbidité et de la mortalité des cancers, des lésions précancéreuses et des autres maladies associées aux VPH.

Le comité est d'avis que les données dont nous disposons concernant l'immunogénicité et l'efficacité clinique du vaccin quadrivalent contre les VPH et les résultats préliminaires des études de phase IV dans d'autres pays, nous indiquent que le programme instauré au Québec, comportant l'immunisation de routine des filles en quatrième année du primaire et un rattrapage jusqu'à l'âge de 18 ans avec un vaccin quadrivalent, sera efficace pour réduire le fardeau des lésions précancéreuses et cancéreuses attribuables aux VPH ainsi que des condylomes, dans la population cible. Un impact indirect considérable est également attendu dans la population masculine hétérosexuelle, tant au niveau des condylomes que de certains cancers, avec la couverture vaccinale actuellement atteinte (± 80 %) chez les filles. Par ailleurs, les résultats des modélisations indiquent que ce programme sera coût-efficace (< 20 000 $/QALY), en fonction des normes généralement acceptées au Québec.

Le remplacement du vaccin quadrivalent (GARDASIL®) par le vaccin bivalent (CERVARIX^{MC}) impliquerait un abandon de la prévention des maladies causées par les VPH de types 6 et 11, tels que les condylomes et potentiellement la papillomatose laryngée. Par contre, la prévention des cancers pourrait être légèrement améliorée dans l'hypothèse d'une protection croisée plus importante contre certains types oncogènes conférée par le vaccin bivalent. Les analyses économiques réalisées au Québec démontrent que pour être aussi coût-efficace que le quadrivalent, le coût du bivalent devrait être bien inférieur à celui du quadrivalent. La majorité des membres du comité scientifique a exprimé des réserves face à un éventuel abandon de la protection contre les condylomes (tant chez les filles par protection directe que chez les garçons par l'immunité de groupe). Cet abandon pourrait également entraîner des réactions négatives de la part des professionnels de la santé et de la population. Par contre, le remplacement du vaccin quadrivalent par le vaccin bivalent pourrait permettre une minimisation des coûts du programme, dans l'éventualité où le coût du vaccin bivalent soit nettement moindre que celui du quadrivalent.

L'efficacité du vaccin quadrivalent chez les hommes est bien démontrée. Par contre, l'ajout d'une vaccination universelle des préadolescents n'aurait qu'un effet marginal sur le fardeau de la maladie dans la population masculine hétérosexuelle, pour autant que la couverture vaccinale dans la population féminine soit maintenue. L'avantage le plus important d'un programme gratuit de vaccination des garçons serait de réduire, chez ceux qui auront plus tard des relations sexuelles avec des hommes, le fardeau des condylomes et de certains cancers, parce qu'ils auront été vaccinés au moment où l'efficacité vaccinale (EV) est la meilleure (c'est-à-dire avant le début des relations sexuelles). Par contre, au coût actuel du vaccin quadrivalent, une extension du programme à l'ensemble des garçons préadolescents, afin de mieux protéger une minorité d'entre eux ne serait pas coût-efficace (> 180 000 $/QALY), en fonction des normes généralement acceptées. L'implantation d'un programme gratuit de vaccination de tous les garçons pourrait être justifiée par des considérations politiques et d'équité, principalement envers les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), mais non par des arguments d'impact épidémiologique substantiel ou d'efficience du programme. Advenant une réduction considérable du coût du vaccin quadrivalent, de telles conclusions pourraient être modifiées.

Une extension du programme actuel dans le but d'offrir la gratuité du vaccin aux femmes âgées de 18 ans et plus aurait probablement un impact limité sur le fardeau des maladies causées par les VPH dans cette population. L'ampleur de la réduction est difficile à préciser pour chacune des tranches d'âge. L'efficacité vaccinale diminue lorsque la vaccination a lieu après le début de l'activité sexuelle. Environ 50 % de la population des femmes de 18 à 20 ans seraient déjà vaccinées, puisqu'elles ont été ciblées par le programme de rattrapage, depuis 2008. Le coût d'une telle stratégie serait substantiel, car trois doses du vaccin devraient être administrées en dehors du milieu scolaire. Les ratios coût-efficacité d'une telle extension seraient certainement moins favorables que ceux générés par le programme scolaire actuel visant les filles de moins de 18 ans. Il existe par ailleurs beaucoup d'incertitudes sur la faisabilité et la couverture vaccinale qui pourrait être atteinte par un tel ajout au programme.

La mise en place de projets pilotes visant une vaccination ciblée des HARSAH pourrait être explorée, considérant que la vaccination gratuite de l'ensemble des préadolescents n'est pas une stratégie efficiente au coût actuel des vaccins. Les évidences scientifiques suggèrent que l'efficacité d'une telle stratégie où le vaccin serait principalement administré après le début des relations sexuelles pourrait être limitée. De plus, la faisabilité, l'acceptabilité et le coût d'un tel programme n'ont pas été bien évalués. Des études devraient être réalisées pour examiner ces dimensions.

La vaccination de certains autres sous-groupes de la population jugés plus à risque d'acquérir des maladies liées aux VPH (ex. : les Autochtones) ou d'en développer des complications (ex. : personnes atteintes de certaines maladies chroniques) pourrait également être explorée et une analyse attentive et spécifique de cette question devrait être réalisée, ce qui n'a pas été possible de faire dans le cadre de l'actuel avis.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX XVII

LISTE DES FIGURES XIX

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES XXI

1 ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉVOLUTION NATURELLE DE L'INFECTION AUX VPH 1

1.1 Virus du papillome humain 1
1.2 Prévalence de l'infection 2
1.3 Acquisition de l'infection, transmission et évolution naturelle de la maladie 6
1.4 Pathogénicité 7
1.4.1 Cancers associés aux VPH 7
1.4.2 Maladies associées aux VPH à faible risque 11

2 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES QUÉBÉCOISES SUR LES CANCERS ASSOCIÉS AUX VPH 15

2.1 Cancer du col utérin 15
2.2 Autres cancers anogénitaux 16
2.3 Cancers oropharyngés 17
2.4 Résumé du fardeau clinique des cancers associés aux VPH selon le sexe et la fraction attribuable du risque 23

3 DONNÉES QUÉBÉCOISES SUR LES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH À BAS RISQUE 27

3.1 Condylomes 27
3.2 Papillomatose respiratoire récidivante 27

4 DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN 29

5 LES VACCINS CONTRE LES VPH 33

5.1 Caractéristiques des vaccins 33
5.2 Homologation des vaccins 34

6 IMMUNOGÉNICITÉ DES VACCINS CONTRE LES VPH 37

6.1 Tests sérologiques 37
6.2 Aspects généraux portant sur l'immunogénicité des vaccins 37
6.3 Immunogénicité chez les individus plus âgés 39
6.4 Immunité croisée 40
6.5 Immunogénicité en utilisant différents calendriers de vaccination 40
6.6 Interaction avec d'autres vaccins et médicaments 42
6.6.1 Utilisation avec d'autres vaccins 42
6.6.2 Utilisation avec des médicaments 43

7 EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LES VPH 45

7.1 Aspects généraux sur l'efficacité des vaccins contre les VPH 45

7.2 Efficacité chez les femmes 45
7.2.1 Efficacité contre les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans la population féminine 15-26 ans 45
7.2.2 Efficacité contre les précurseurs et les cancers de la vulve (VIN) et du vagin (VaIN) pour les femmes de 15-26 ans 49
7.2.3 Efficacité contre les condylomes chez les femmes de 16-26 ans 49
7.2.4 Efficacité chez les femmes plus âgées (> 24 ans) 49
7.2.5 Efficacité chez des femmes exposées antérieurement aux VPH-16 et VPH-18 50
7.2.6 Efficacité contre la récidive de condylomes et de la papillomatose respiratoire 50
7.2.7 Données d'efficacité portant sur la fréquence d'utilisation de certaines procédures (test Pap, colposcopie, etc.) 50
7.3 Efficacité chez les hommes 51
7.3.1 Efficacité contre les condylomes, lésions cancéreuses et précancéreuses péniennes(PIN)/périnéales/périanales chez les hommes de 16-26 ans 51
7.4 Efficacité des vaccins VPH à l'échelle d'une population 52
7.5 Efficacité d'un calendrier à une ou deux doses 53
7.6 Protection croisée et efficacité contre les types non inclus dans les vaccins 53

8 SÉCURITÉ DES VACCINS 55

9 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH 57

9.1 Acceptabilité de la vaccination contre les VPH chez les parents 57
9.2 Acceptabilité de la vaccination contre les VPH chez les femmes de 18 à 26 ans 58
9.3 Acceptabilité de la vaccination contre les VPH chez les garçons et les hommes 59
9.3.1 Études chez les parents de jeunes garçons de moins de 18 ans 59
9.3.2 Études chez les hommes de plus de 18 ans 60
9.4 Acceptabilité de la vaccination contre les VPH chez les professionnels de la santé, pour les femmes de 18-26 ans et pour les garçons 60
9.5 Enquête sur l'opinion des professionnels de la santé du Québec sur le programme de vaccination contre les VPH 62
9.6 Conclusion sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH 70

10 FAISABILITÉ 71

10.1 Faisabilité de la vaccination contre les VPH pour les femmes de 18 à 26 ans 71
10.2 Faisabilité de la vaccination contre les VPH pour les garçons de moins de 18 ans 71
10.3 Conclusion sur la faisabilité 72

11 CAPACITÉ D'ÉVALUER UN PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LES VPH QUI INCLUERAIT LES GARCONS ET/OU LES FEMMES PLUS AGÉES 73

12 ENJEUX ÉTHIQUES 75

13 CONFORMITÉ AVEC LES PROGRAMMES PLANIFIÉS OU DÉJÀ EXSTANTS DANS D'AUTRES JURIDICTIONS/PAYS 77

14 EFFICACITÉ POPULATIONNELLE ET ANALYSES ÉCONOMIQUES DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LES VPH 79

14.1 Méthode 79
14.1.1 Structure du modèle 79
14.1.2 Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH) 83
14.1.3 Calibration du modèle 84
14.1.4 Scénarios de vaccination 84
14.1.5 Prédictions du modèle 85
14.2 Résultats et discussion des analyses économiques 85
14.2.1 Vaccination des filles/femmes 85
14.2.2 Vaccination des garçons/hommes 92
14.2.3 Vaccination ciblée des HARSAH 95

15 PROPOSITIONS 97

16 AUTRES CONSIDÉRATIONS 99

RÉFÉRENCES 101

ANNEXE 1 GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS 127

ANNEXE 2 ÉTUDES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH RÉALISÉES AUPRÈS DE FEMMES ÂGÉES ENTRE 18 ET 26 ANS 131

ANNEXE 3 ARTICLES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH POUR LES JEUNES GARÇONS, NON MENTIONNÉS DANS LA REVUE DE LITTÉRATURE DE LIDDON 137

ANNEXE 4 ARTICLES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH POUR LES HOMMES DE ≥ 18 ANS, NON MENTIONNÉS DANS LA REVUE DE LITTÉRATURE DE LIDDON 141

ANNEXE 5 ARTICLES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH PAR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ, NON MENTIONNÉS DANS LA REVUE DE LIDDON 145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Classification de 2003 des génotypes de VPH selon leur degré de risque pour le cancer du col utérin....1

Tableau 2 Prévalence des infections anogénitales par les VPH au Québec....4

Tableau 3 Fréquence (%) et contribution relative des principaux génotypes de VPH à haut risque selon le degré de gravité des lésions du col utérin....8

Tableau 4 Prévalence des VPH à haut risque dans les cas de cancer invasif du col utérin au Canada, selon la méta-analyse de Tricco *et al.*....8

Tableau 5 Proportion des cancers où les VPH sont détectés (VPH positif) et prévalence spécifique pour les principaux génotypes de VPH à haut risque, par siège de cancer....9

Tableau 6 Nombre moyen annuel de cas et taux standardisé d'incidence et de mortalité des cancers anogénitaux et oropharyngés selon le siège, le sexe et la morphologie, Québec, 2004-2007....19

Tableau 7 Variations des taux d'incidence et de mortalité, selon le siège du cancer et le sexe, Québec, 1984-2007....23

Tableau 8 Nombre d'actes médicaux reliés à l'investigation ou au traitement des anomalies cytologiques en 2010 selon les données de la RAMQ....30

Tableau 9 Posologie/teneur des deux vaccins contre les VPH....33

Tableau 10 Ratios des titres moyens géométriques (GMT) pour les groupes 1 à 3 dans l'étude avec le vaccin quadrivalent (population per-protocole) – Mois 7....41

Tableau 11 Ratios et titres d'anticorps contre les VPH 16 et 18 obtenus un mois après la vaccination contre les VPH, chez des filles de 9 à 14 ans ayant reçu deux doses du vaccin bivalent espacées de six mois versus chez des femmes de 15 à 25 ans ayant reçu trois doses du vaccin bivalent à 0, 1 et 6 mois....42

Tableau 12 Description de deux populations étudiées dans les essais cliniques, jugées les plus comparables....46

Tableau 13 Efficacité des vaccins contre l'infection persistante (≥ 6 mois) dans la population VPH naïve....47

Tableau 14 Efficacité des vaccins contre les CIN2+ incluant les lésions avec VPH-16/18 dans la population VPH naïve....48

Tableau 15 Efficacité des vaccins contre les CIN2+ excluant les lésions sans VPH-16/18 dans la population VPH naïve....48

Tableau 16 Efficacité des vaccins contre les VPH chez des femmes exposées antérieurement aux VPH-16/18....50

Tableau 17 Perceptions de la fréquence, de la gravité et du fardeau des différentes maladies attribuables aux VPH....65

Tableau 18 Opinions quant à l'objectif qui devrait être visé par le programme public de vaccination contre les VPH....67

Tableau 19 Ressources utilisées, coûts, perte de qualité de vie et mortalité 81
Tableau 20 Efficacité vaccinale 82
Tableau 21 Paramètres relatifs aux HARSAH 83
Tableau 22 Impact de la vaccination des filles seulement 87
Tableau 23 Impact de la vaccination des filles sur le fardeau des maladies associées aux VPH au Québec (scénario de base) 88
Tableau 24 Comparaison des coûts-efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent (vaccination des filles seulement, analyse de sensibilité) 90
Tableau 25 Différence de prix par dose entre les vaccins quadrivalent et bivalent 91
Tableau 26 Impact de la vaccination des garçons et des filles avec le quadrivalent (réduction relative de l'incidence des maladies liées aux VPH pour le scénario de base) 93
Tableau A1 Études sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH réalisées auprès de femmes âgées entre 18 et 26 ans 133
Tableau A2 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH pour les jeunes garçons, non mentionnés dans la revue de littérature de Liddon 139
Tableau A3 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH pour les hommes de ≥ 18 ans, non mentionnés dans la revue de littérature de Liddon 143
Tableau A4 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH par les professionnels de la santé, non mentionnés dans la revue de Liddon 147

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Taux d'incidence de condylomes par sexe et âge, Manitoba, 2000-2004 13

Figure 2 Répartition des cancers du col utérin par groupe d'âge au Québec, 2004-2007 15

Figure 3 Évolution dans le temps des taux standardisés d'incidence et de mortalité, selon le siège du cancer et le sexe, Québec, 1984-2007 20

Figure 4a Répartition du nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancer (toutes morphologies confondues) selon le siège, le sexe et l'âge, Québec, 2004-2007 24

Figure 4b Répartition du nombre moyen annuel de décès selon le siège, le sexe et l'âge, Québec, 2004-2007.....24

Figure 5a Répartition du nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancer potentiellement évitables par la vaccination, selon le siège et le sexe, Québec, 2004-2007 25

Figure 5b Répartition du nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancer potentiellement évitables par la vaccination, selon le sexe (tous sièges confondus), Québec, 2004-2007.....25

Figure 6 Estimation du fardeau clinique du cancer du col utérin sur une base annuelle au Québec, incluant le dépistage 30

Figure 7 Connaissances sur le vaccin contre les VPH selon le type de professionnels 63

Figure 8 Recommandations du vaccin contre les VPH aux patientes par type de professionnels 63

Figure 9 Scores établis pour chacune des maladies par groupes de professionnels 66

Figure 10 Perception des professionnels de la santé quant à la clientèle qui devrait être visée par le programme universel de vaccination contre les VPH.....68

Figure 11 Priorité à donner pour un éventuel élargissement du programme.....69

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AIN	*Anal intraepithelial neoplasia*
AIS	Adénocarcinome *in situ*
CAP	Connaissances, attitudes et pratiques
CCNI	Comité consultatif national sur l'immunisation
CIN	*Cervical intraepithelial neoplasia*
cLIA	*Competitive Luminex based immunoassay*
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
ELISA	*Enzyme-linked immunosorbent assay*
EV	Efficacité vaccinale
FDA	Food and Drug Administration
FiTQ	Fichier des tumeurs du Québec
HARSAH	Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes
HC2	Hybrid Capture 2
HR	Haut risque oncogène
HSIL	*High-grade squamous intraepithelial lesion*
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
LSIL	*Low-grade squamous intraepithelial lesion*
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
PCA	Pourcentage de changement annuel
PCR	*Polymerase chain reaction*
PIN	*Penile intraepithelial neoplasia*

PPV	*Pseudoparticules virales*
PRR	*Papillomatose respiratoire récidivante*
QALY	*Quality-adjusted life-years* (Années de vie pondérées par la qualité)
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RMITT-2	*Revised Modified Intention to Treat-2*
TMG	Titres moyens géométriques
TVC	*Total vaccinated cohort*
VaIN	*Vaginal intraepithelial neoplasia*
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIN	*Vulval intraepithelial neoplasia*
VPH	Virus du papillome humain

1 ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉVOLUTION NATURELLE DE L'INFECTION AUX VPH

Le but de la présente section est de décrire l'épidémiologie de l'infection et de ses principales manifestations cliniques, afin de mieux comprendre l'impact potentiel des vaccins contre les VPH. Les données disponibles pour le Québec seront présentées dans la section suivante.

1.1 VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN

Les virus du papillome humain (VPH) appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*, qui comprend au moins une centaine de génotypes affectant la peau ou les muqueuses. Parmi ces derniers, une quarantaine affectent plus particulièrement la région anogénitale.

Dans les années 1990, des études cliniques, biologiques et épidémiologiques ont permis de confirmer la relation causale entre les VPH et le cancer du col utérin[1, 2] et de distinguer le rôle prépondérant de certains génotypes en association avec ce cancer[3]. Ainsi, en 2003, parmi la quarantaine de VPH affectant la sphère anogénitale, environ 15 étaient considérés à « haut risque » oncogène, 3 comme potentiellement oncogène et 15 étaient dits à « faible risque » oncogène (tableau 1). Les types oncogènes 16 et 18 sont responsables de 70-76 % des cas de cancer du col utérin dans le monde[4]. Depuis les premières études, on a constaté que les VPH étaient également associés à plusieurs autres sièges de cancer. Les génotypes à faible risque sont par ailleurs associés aux condylomes anogénitaux (principalement les types 6 et 11) et à la papillomatose respiratoire récidivante.

Tableau 1 Classification de 2003 des génotypes de VPH selon leur degré de risque pour le cancer du col utérin[3]

Groupe	Génotypes	Manifestations cliniques
Haut risque établi	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	Cancer du col utérin Lésions cervicales de bas grade et de grade élevé Autres cancers anogénitaux et de la sphère oropharyngée
Probablement à haut risque	26, 53, 66	
Faible risque établi	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108	Condylomes acuminés (verrues anogénitales) Papillomatose respiratoire récidivante Certaines lésions cervicales de bas grade surtout

Une autre classification plus récente établie par un groupe de travail de l'International Agency for Research on Cancer (IARC)[5] définit le VPH 16 comme étant le plus grave à cause de son lien avec plusieurs sièges de cancer (groupe 1). Les types 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 font également partie du groupe 1, en raison des évidences

suffisantes en rapport avec le cancer du col utérin. La catégorie 2 comprend les types 68, 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 et 97, pour lesquels les évidences en lien avec le cancer du col utérin sont plus limitées. Les types 6 et 11 font partie de la catégorie 3, considérée comme non carcinogène.

1.2 PRÉVALENCE DE L'INFECTION

Les infections par les VPH sont très fréquentes, et ce, dans toutes les régions du monde. Comme la plupart des infections sont transitoires et asymptomatiques, elles ne font pas partie des maladies à déclaration obligatoire (MADO). Les données de prévalence et d'incidence sont estimées à partir d'études épidémiologiques et sont à l'heure actuelle mieux documentées chez les femmes que chez les hommes.

Au niveau anogénital

Chez les femmes, la prévalence des VPH au niveau génital varie selon la région géographique, l'âge, la sous-population sélectionnée et la méthode de détection des VPH utilisée. Elle présente un pic chez les jeunes de 20-24 ans et diminue par la suite avec l'âge. Un deuxième pic, moins important, est parfois observé dans certains pays chez les femmes de plus de 55 ans. Dans une récente méta-analyse portant sur la prévalence des VPH chez plus d'un million de femmes sans anomalies cytologiques et provenant de 194 études, la prévalence globale des VPH était de 11,7 % (IC 95 % : 11,6-11,7 %), et ce, après ajustement pour la région, l'âge moyen du groupe testé, l'année de l'étude, la méthode de détection et la proportion des types de VPH à haut risque testés[6]. La prévalence variait entre 4,7 % (IC 95 % : 4,6-4,7 %) en Amérique du Nord et 33,6 % (IC 95 % : 30,2-37,1 %) en Afrique subsaharienne. Les deux VPH oncogènes ciblés par la vaccination, soit les types 16 et 18, étaient les plus fréquents dans toutes les études avec une prévalence ajustée de 3,2 % et 1,4 %, respectivement. De plus, l'ensemble des 12 types de VPH à haut risque oncogène (groupe 1 de la classification de l'IARC) représentaient 70 % des infections aux VPH dans la population féminine mondiale[6].

Une autre revue systématique avec méta-analyse restreinte aux études canadiennes confirme la plus haute prévalence des infections aux VPH chez les jeunes femmes de moins de 20 ans, suivie d'une décroissance progressive avec l'âge[7]. Dans les études réalisées en contexte de dépistage, donc chez des femmes asymptomatiques, les types 16 et 18 étaient les deux types les plus fréquents, avec des prévalences respectives (non ajustées pour l'âge) de 8,6 % (IC 95 % : 6,5-10,7 %) et de 3,3 % (IC 95 % : 1,5-5,1 %). Cependant, plusieurs populations couvertes par ces études étaient des étudiantes ou des populations à risque élevé, comme les Autochtones, ce qui pourrait expliquer la prévalence plus élevée des génotypes 16 et 18 que dans la méta-analyse précédente.

Chez les hommes, les infections aux VPH sont également fréquentes, mais leur prévalence varie considérablement en fonction de la région géographique des sujets, du site anatomique pour le prélèvement (corps du pénis, sillon coronal, urètre, sperme, scrotum ou anus), de la technique d'échantillonnage et de la méthode de détection des VPH. De plus, le choix de la population à l'étude (hétérosexuels, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH) ou hommes séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)), a un impact majeur sur les résultats. De façon générale, chez les hétérosexuels, les

VPH sont détectés plus fréquemment à l'endroit du corps du pénis/sillon coronal/gland par rapport aux autres sites[8, 9], alors que chez les HARSAH, c'est au site anal que l'on retrouve le plus haut taux d'infections par les VPH. Les infections multiples sont particulièrement fréquentes chez ces derniers.

Contrairement aux femmes, la prévalence des VPH chez les hommes varie beaucoup moins selon l'âge et demeure relativement constante jusqu'à un âge avancé[10, 11]. On a aussi observé chez les hommes que le risque d'infection varie selon qu'ils aient des relations sexuelles avec des femmes seulement, des hommes seulement ou les deux (ces derniers ayant la prévalence la plus élevée d'infection par les VPH)[2].

Selon la plus récente revue systématique portant sur 62 études publiées entre 1989 et 2009 et incluant 14 800 hommes actifs sexuellement, la prévalence observée dans les populations à faible risque variait de 2 % à 84 %, alors qu'elle pouvait atteindre 93 % dans certains groupes à risque élevé comme les HARSAH infectés par le VIH[10]. L'hétérogénéité des données ne permettait pas de calculer un taux global de prévalence, mais dans les études nord-américaines portant sur la population générale, la prévalence globale variait de 26 % à 65 %, ce qui suggère que l'infection est au moins aussi fréquente, sinon davantage, que chez les femmes. Dans une autre revue systématique publiée antérieurement, les résultats étaient semblables avec une prévalence globale dans la population générale évaluée à plus de 20 % dans 56 % des études[12].

Au Québec, la plupart des études portant sur la prévalence des infections par les VPH sont limitées à la population féminine et proviennent le plus souvent d'échantillons de convenance. Une seule étude porte spécifiquement sur des hommes (à risque élevé) et une sur des couples hétérosexuels. Le tableau suivant résume les résultats de ces études.

[2] Selon les données de l'Enquête québécoise sur la santé de la population menée par l'Institut de la statistique du Québec en 2008, la proportion d'hommes de 15 ans et plus ayant déclaré avoir eu des partenaires sexuels de même sexe au cours des 12 derniers mois était de 2,1 % et de 0,4 % pour ceux ayant déclaré avoir eu des partenaires des deux sexes. Les proportions à vie n'ont pas été évaluées dans cette enquête.

Tableau 2 Prévalence des infections anogénitales par les VPH au Québec

Référence	Contexte et taille de l'échantillon	Prévalence globale	Prévalence spécifique
Richardson et *al*., 2000[13]	Étude transversale réalisée à Montréal, étudiantes fréquentant un centre universitaire de santé à Montréal, 1992-1993 18-24 ans surtout (3 % > 30 ans) n = 375 Détection par amorce MY9/MY11 et hybridation par dot-blot	Tout type de VPH : 22,7 % VPH à haut risque : 11,8 % VPH à faible risque : 6,2 % VPH non identifié : 7,1 % Infection mixte avec au moins un type à haut risque : 2,7 %	Les plus fréquents : VPH à haut risque : VPH 16 : 4,7 % VPH 51 : 2,2 % VPH à bas risque : VPH 66 : 1,6 % VPH 6 : 1,1 % VPH 11 : 1,1 %
Richardson et *al*., 2003[14]	Données de base d'une étude prospective réalisée à Montréal, femmes fréquentant un centre de santé universitaire (cohorte McGill-Concordia), 1996-1998 17-42 ans, moyenne 23 et médiane 21ans n = 621 Détection par amorce MY09/MY11 et *Line Blot Assay* pour génotypage	Tout type de VPH : 29 % VPH à haut risque : 21,8 % VPH à faible risque : 14,8 %	Les plus fréquents : VPH à haut risque : VPH 16 : 7 % VPH 18 : 3,1 % VPH 51 : 2,9 % VPH 31 : 2,6 % VPH à bas risque : VPH 53 : 4,3 % VPH 84 : 3,8 % VPH 6 : 2,7 % VPH 11 : non disponible
Mayrand et *al*., 2006[15]	Femmes recrutées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, fréquentant un lieu de dépistage à Montréal, 2002-2004 30-69 ans, n = 4 184 Détection par le test Hybrid Capture 2 (HC2) (pool de 13 VPH à haut risque)	7,7 % pour les VPH à haut risque inclus dans le test HC2, soit par groupe d'âge : • 30-39 ans : 12,7 % • 40-49 ans : 5,9 % • 50-59 ans : 4,8 % • 60-69 ans : 3,8 %	Non disponible
Hamlin-Douglas et *al*., 2008[16]	Données de base d'une étude prospective réalisée au Nunavik, contexte de soins primaires Femmes Inuit, 2002-2007 15-69 ans, n = 554 Détection par amorce PGMY et *Line Blot Assay* pour génotypage	Prévalence globale au début de l'étude : Tout type de VPH 28,9 % < 20 ans : 58 % VPH à haut-risque : 20,4 % Infections multiples dans 40 % des cas positifs	VPH 16 le plus fréquent

Tableau 2 Prévalence des infections anogénitales par les VPH au Québec (suite)

Référence	Contexte et taille de l'échantillon	Prévalence globale	Prévalence spécifique
Burchell et *al*., 2010[17]	Étude transversale réalisée à Montréal, étudiantes universitaires de 18-24 ans et leur nouveau partenaire (depuis maximum six mois), 2005, n = 263 couples Détection par *Polymerase chain reaction* (PCR) (LA-HPV)	Prévalence globale : 64 % chez au moins un partenaire et 47 % chez les deux partenaires dont 87 % concordent pour au moins un type	VPH 16 : 22 % des couples
De Pokomandy et *al*., 2009[18]	HARSAH séropositifs pour le VIH recrutés dans le cadre de l'étude longitudinale *Human Immunodeficiency and Papilloma Virus Research Group* à Montréal 20-69 ans, n = 247	HPV au canal anal : 97,9 % Nombre médian de types de VPH : 5	VPH 16 : 38,2 % VPH 6 : 35,5 % VPH 42 : 28,6 % VPH 18 : 24,5 % VPH 11 : 23,2 %

Au niveau oral

À cause de son association avec certains cancers de la tête et du cou (oropharyngés pour simplifier), plusieurs chercheurs se sont penchés sur la détection des VPH au niveau oral. Tant chez les hommes que chez les femmes, la prévalence des VPH au niveau oral est plus faible qu'au niveau génital. Dans une méta-analyse portant sur 18 études, la prévalence globale pour tout génotype chez plus de 4 000 sujets asymptomatiques a été estimée à 4,5 % (IC 95 % : 3,9-5,1 %), alors qu'elle était de 3,5 % (IC 95 % : 3,0-4,1 %) pour tout génotype à haut risque et de 1,3 % (IC 95 % : 1,0-1,7 %) pour le génotype 16[19].

Dans une autre étude portant sur près de 1 700 hommes asymptomatiques, la prévalence du VPH oral était de 4 % (IC 95 % : 3,1-5,0 %). Le VPH 16 était le type le plus fréquent avec une prévalence de 0,6 % (IC 95 % : 0,2-1,1 %)[20].

Dans une vaste enquête populationnelle réalisée récemment aux États-Unis (*National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)), la prévalence globale des VPH au niveau oral était de 6,9 % (IC 95 % : 5,7-8,3 %) et était plus élevée chez les hommes à 10,1 % (IC 95 % : 8,3-12,3 %) que chez les femmes à 3,6 % (IC 95 % : 2,6-5,0 %)[21]. Deux pics ont été observés, le 1er à l'âge de 30-34 ans (7,3 %) et le 2e plus important à l'âge de 60-64 ans (11,4 %). Cette variation bimodale était particulièrement prononcée chez les hommes (non significative chez les femmes).

Les seules données disponibles au Québec sur la prévalence des infections orales proviennent d'une étude cas-témoin réalisée à Montréal où la prévalence des infections par les VPH chez les témoins a été évaluée à 5 % (6/129), alors qu'elle était de 19 % (14/72) pour l'ensemble des cas de cancer de la sphère orale et de 43 % (9/21) chez les patients atteints de cancer des amygdales et de la base de la langue[22].

Séroprévalence

Bien que pouvant refléter l'exposition aux VPH indépendamment du site anatomique échantillonné, les tests sérologiques permettant d'estimer la prévalence des infections par les VPH ont été moins utilisés que la recherche d'ADN viral, car la réponse immunitaire est inconstante et les résultats plus difficiles à comparer en l'absence de technologie standardisée[23]. Dans deux études récentes menées auprès de larges populations, les titres sérologiques étaient systématiquement plus élevés chez les femmes que chez les hommes[24, 25]. Une durée d'infection plus longue chez les femmes et une réponse immunitaire plus forte lorsque le site atteint est une surface muqueuse par rapport à une surface kératinisée pourraient, selon ces auteurs, expliquer ces résultats.

1.3 ACQUISITION DE L'INFECTION, TRANSMISSION ET ÉVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE

Les modes d'acquisition, de transmission et d'évolution des infections par les VPH ont été amplement décrits, particulièrement chez les femmes et en relation avec le cancer du col utérin[26-28]. Rappelons que la transmission du VPH se fait habituellement par voie sexuelle, et le risque de contracter l'infection est essentiellement influencé par le comportement sexuel, incluant le nombre de partenaires sexuels, le sexe de ces partenaires, l'âge au début des relations et la fréquence des relations. D'autres modes de transmission (nosocomiale ou via des objets inanimés) demeurent possibles, mais seraient plus rares. Les VPH se transmettraient plus facilement que d'autres infections transmissibles sexuellement[29]. Le port du condom offre une protection limitée, car les VPH peuvent se transmettre par contact avec des régions génitales non couvertes par le condom[30]. Plus récemment, les relations sexuelles oro-génitales ont été identifiées comme facteur de risque pour les cancers de la sphère oropharyngée[31-33].

Le risque d'acquérir une infection par un VPH est particulièrement élevé dans les premières années suivant le début des activités sexuelles. Dans une étude portant sur des étudiantes universitaires à Montréal, l'incidence cumulative de tout type de VPH au niveau cervical était de 18 % après un an de suivi et de 36 % après deux ans de suivi[14]. Certains estiment que plus de 70 % des femmes actives sexuellement contracteront une infection par les VPH à un moment de leur vie[34, 35]. Toutefois, même si le risque d'acquérir une infection par un VPH est quasi ubiquitaire dans la population, la plupart des individus infectés vont éliminer spontanément l'infection en moins de 24 mois. Une infection persistante par un type oncogène accroît le risque d'évolution vers un cancer invasif du col utérin, mais cette évolution se fait généralement sur plusieurs années, voire des décennies. À cause de cette évolution lente, il est possible de détecter des changements au stade d'état précurseur (néoplasie intraépithéliale de grade 2 ou 3 (ou CIN 2/3)[3] par le dépistage cytologique (test de Pap) et de les traiter, afin de prévenir le cancer invasif. Jusqu'à l'arrivée des vaccins contre les VPH, le dépistage du cancer du col utérin était pratiquement le seul moyen de prévenir la maladie.

[3] CIN : acronyme anglais pour *cervical intraepithelial neoplasia*.

1.4 PATHOGÉNICITÉ

1.4.1 Cancers associés aux VPH

Les infections par des VPH oncogènes jouent un rôle dans la genèse de plusieurs cancers, mais leur contribution comme agent étiologique (fraction attribuable du risque) varie selon le siège de cancer.

Dans ce document, le terme « cancer associé aux VPH » sera utilisé pour référer à la catégorie pour laquelle une telle association est reconnue, indépendamment du fait que des VPH aient été détectés dans chacun des cas. Le terme « VPH positif » sera réservé aux cancers où la détection du VPH sur des spécimens histopathologiques ou sur des cellules exfoliées a été confirmée. Selon des experts des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la proportion des cancers où du VPH a été détecté constitue, pour le moment, le meilleur estimé disponible pour évaluer la fraction attribuable du risque[36]. L'attribution d'une fraction attribuable du risque par génotype, par contre, est compliquée par le fait que les infections multiples sont fréquentes[37].

1.4.1.1 Cancer du col utérin

Le cancer du col utérin constitue la 3e cause de cancer dans la population féminine mondiale (après le cancer du sein et le cancer colorectal) et représente près de 9 % des cancers féminins[38]. De grandes disparités existent entre les pays puisque le taux annuel d'incidence standardisé (pour la population mondiale) varie de 30/100 000 dans les pays en développement, où il se fait peu ou pas de dépistage, à 9/100 000 dans les pays développés. Le taux annuel de mortalité varie de 9/100 000 (dans les pays en voie de développement) à 3,2/100 000 (dans les pays développés).

Les VPH sont actuellement reconnus comme une cause nécessaire du cancer du col utérin et l'ADN du VPH a été détecté dans 90 % à 99,7 % des cas[1, 4, 39]. Cependant, le risque varie selon le génotype en cause.

À l'échelle mondiale, les types 16 et 18 sont responsables d'environ 70 % des cas de cancer du col utérin de type épidermoïde et de 75 à 85 % des adénocarcinomes, une forme moins fréquente de cancer du col utérin (environ 15 %). Ces deux génotypes sont aussi présents dans la majorité des lésions de haut grade. Les infections par d'autres types (y inclus de types à faible risque) sont plus fréquentes dans les lésions de bas grade ou en absence de lésions. Le tableau suivant résume la répartition des principaux génotypes à haut risque selon le degré de gravité des lésions du col utérin dans le monde estimé dans les méta-analyses.

Tableau 3 Fréquence (%) et contribution relative des principaux génotypes de VPH à haut risque selon le degré de gravité des lésions du col utérin

	Cytologie normale[6,40]	Lésion de bas grade[41]	Lésion de haut grade[42]	Cancer invasif (épidermoïde)[4, 39, 43]	Cancer invasif (adénocarcinome)[4, 39, 43]
VPH 16	1,8-5,8	27	45	59-62	36-52
VPH 18	0,7-2,3	9	10	8-18	39
VPH 45	0,5-1	5	3	4-7	5-12
VPH 31	0,7-1	12	9	4	1-2
VPH 33	0,5	8	5	4-5	1-2

Plus particulièrement au Canada, les types de VPH les plus souvent rencontrés dans les cas de cancer invasif du col utérin sont, par ordre décroissant, les types 16, 18, et 45. Le tableau suivant décrit les prévalences exactes des principaux génotypes à haut risque rapportés dans la méta-analyse canadienne mentionnée précédemment[7].

Tableau 4 Prévalence des VPH à haut risque dans les cas de cancer invasif du col utérin au Canada, selon la méta-analyse de Tricco *et al.*

Génotype	Taille de l'échantillon	Prévalence (%)	IC 95 %
VPH 16	172	48,8	34,0 – 63,6
VPH 18	219	17,1	6,4 – 27,9
VPH 45	96	7,7	2,4 – 13,0
VPH 33	172	2,1	0,0 – 4,2
VPH 31	172	1,2	0,0 – 2,7

Dans une autre étude canadienne, la prévalence des VPH détectés sur des cellules exfoliées du col utérin a été de 88,5 % dans les cas de cancer invasif, et les deux génotypes oncogènes 16 et 18 étaient présents dans 52,1 % et 18,1 % des cas, respectivement[44].

Ces résultats sur l'importance des infections cervicales par génotype dans les cas de cancer du col utérin sont en accord avec ceux des études prospectives montrant que les femmes dont le résultat cytologique était normal au début de l'étude, mais qui étaient infectées par le type 16, et dans une moins grande proportion par les types 18, 31 et 33, avaient plus de risque de développer des lésions cervicales de haut grade à court terme que les femmes infectées par d'autres génotypes[45, 46].

1.4.1.2 Autres cancers

Les VPH sont également associés à d'autres cancers de la sphère anogénitale, notamment des cancers de l'anus (hommes et femmes), de la vulve, du vagin et du pénis. Ils sont également associés à des cancers oropharyngés. Cependant, même si le rôle étiologique des VPH a été confirmé par de nombreuses études moléculaires mettant en évidence une intégration virale du VPH chez l'hôte et l'expression de protéines oncogènes pour au moins une partie de ces sièges de cancer, la proportion de ces cancers réellement causés par un VPH demeure inférieure à celle estimée pour le cancer du col utérin, qui approche 100 %.

Le tableau suivant présente, pour chaque siège de cancer « associé au VPH », l'estimation de la proportion des cancers qui sont « VPH positif » ainsi que l'estimation de la prévalence spécifique des principaux génotypes à haut risque qui sont les types 16, 18, 31, 33 et 45. Pour ces estimations, les données de l'Amérique du Nord ont été privilégiées lorsqu'elles étaient disponibles[37, 39, 47-51].

Bien qu'on observe une prévalence non négligeable des infections par un VPH dans les cancers du larynx et de la cavité orale, le rôle étiologique des VPH dans ces cancers demeure à confirmer[36].

Tableau 5 Proportion des cancers où les VPH sont détectés (VPH positif) et prévalence spécifique pour les principaux génotypes de VPH à haut risque, par siège de cancer

	Prévalence globale	Prévalence spécifique				
		VPH 16	VPH 18	VPH 31	VPH 33	VPH 45
Siège du cancer	%	%	%	%	%	%
Col utérin	≈ 100	60	19	4	4	5
Vulve	66	52	4	1	8	2
Vagin	70	60	10	0	0	0
Anus*	83	71	7	3	4	0
Pénis	49	45	2	2	1	1
Oropharynx	47	42	1	0	2	0
Cavité orale	16	10	3	0	1	0
Larynx	14	10	3	2	0	0

* Pour ce siège de cancer, seule la morphologie épidermoïde est retenue.

La recherche se poursuit et d'autres sièges de cancer pourraient éventuellement s'ajouter à cette liste (poumons, œsophage, prostate, vessie, par exemple). Pour le moment, les données sont trop préliminaires ou contradictoires pour les inclure dans ce portrait.

La section suivante décrit brièvement les principaux sièges de cancer associés aux VPH.

a) Autres cancers anogénitaux

Les cancers de la vulve et du vagin sont relativement rares dans la population, et une proportion élevée de ces cancers survient chez des femmes âgées. La majorité des cas sont des carcinomes épidermoïdes et pour les cancers de la vulve, les VPH sont associés plus particulièrement au sous-ensemble des carcinomes de type basaloïde, mais peu ou pas à la forme kératinisée. Leur évolution naturelle est moins bien comprise que celle du cancer du col utérin, mais des états précurseurs sont souvent décrits en utilisant une terminologie semblable à celle du col utérin (VIN et VaIN pour néoplasie intraépithéliale vulvaire ou vaginale, de grade 1, 2 ou 3 selon la gravité). Cette classification est controversée[4] et plusieurs experts recommandent de ne conserver que les grades plus avancés pour décrire

[4] Nous la présentons à titre indicatif, car c'est la nomenclature utilisée dans les études vaccinales.

les précurseurs de ces cancers, tout comme pour le cancer du col utérin où le grade 1 (CIN1) n'est plus considéré comme un état précurseur du cancer.

Si les taux d'incidence de ces deux cancers n'ont pas connu de grandes fluctuations au cours des dernières décennies, plusieurs milieux ont observé une augmentation des précurseurs du cancer de la vulve (VIN3) au cours de la dernière décennie (cité dans la revue générale de Giuliano *et al*.[52]. Le VPH 16 est le plus souvent rencontré dans les cancers de la vulve et aussi dans les VIN3. Dans le cancer du vagin, la plupart des études en Amérique du Nord n'ont rapporté la présence que des deux VPH oncogènes, soit les types 16 et 18.

Le cancer de l'anus partage plusieurs éléments communs avec le cancer du col de l'utérus, comme le fait que ces deux sites comprennent une zone de transformation cellulaire particulièrement vulnérable à l'effet d'une infection par les VPH et une évolution naturelle de la maladie assez semblable. La plupart des cancers sont des carcinomes épidermoïdes, mais on retrouve également des adénocarcinomes. Le VPH 16 est le plus souvent rencontré dans ce type de cancer.

L'incidence de ce cancer est généralement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Au cours des dernières décennies, plusieurs milieux ont rapporté un accroissement de ce cancer dans la population tant masculine que féminine, mais plus spécifiquement chez les HARSAH. Les HARSAH séropositifs pour le VIH présentent les taux d'incidence de ce cancer les plus élevés. Par exemple, aux États-Unis, l'incidence annuelle du cancer anal a été estimée à 78/100 000 chez la population infectée par le VIH en 2000-2003 (population masculine et féminine, mais largement dominée par les hommes à 76 %), dépassant de 60 fois celle du cancer anal dans la population générale (1,3/100 000) et de 7 fois celle du cancer du col chez les femmes en général (11,4/100 000)[53].

Ces données s'expliquent en partie par une longévité accrue des personnes séropositives recevant une thérapie antirétrovirale hautement efficace, mais paradoxalement, il y a peu d'effets apparents de cette thérapie sur l'évolution des néoplasies intraépithéliales de l'anus (AIN).

Le cancer du pénis est plutôt rare dans les pays industrialisés et affecte surtout des hommes âgés. La plupart de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes, mais tout comme pour les cancers de la vulve, les VPH sont principalement associés à la forme basaloïde et non à la forme kératinisée. Des VPH sont détectés dans environ la moitié des cancers du pénis et le VPH 16 est le génotype le plus fréquemment identifié[51].

Finalement, mentionnons que pour tous les cancers anogénitaux, on peut observer des localisations multiples chez le même individu, survenant de façon synchrone ou consécutive (par exemple, un cancer du col utérin suivi d'un cancer de l'anus[54, 55]. Il existe également une corrélation géographique entre l'incidence du cancer du pénis et celle du cancer du col utérin, ainsi qu'une concordance de ces deux cancers chez les couples mariés suggérant une étiologie commune du VPH[56].

b) Cancers oropharyngés

Les cancers oropharyngés sont pour la plupart des carcinomes de type épidermoïde et sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. La consommation d'alcool et de tabac est reconnue depuis longtemps comme un facteur de risque important pour ces maladies. Plus récemment, les VPH ont été reconnus comme ayant un rôle étiologique dans une fraction de ces cancers. On retrouve des prévalences élevées de VPH, particulièrement au niveau des cancers de l'oropharynx (incluant les amygdales et la base de la langue) où la proportion est estimée en moyenne à 47 % en Amérique du Nord, et dans une plus faible proportion au niveau des cancers de la cavité orale et du larynx, de l'ordre de 15 %[47, 57-61].

L'évolution naturelle de ces cancers est encore mal connue. On a constaté, par contre, que les personnes atteintes d'un cancer oropharyngé « VPH positif » sont en moyenne plus jeunes, n'ont pas nécessairement une consommation élevée d'alcool ou de tabac et ont plus souvent des comportements sexuels à risque, comme un plus grand nombre de partenaires sexuels[62]. On a constaté également que les personnes affectées par un cancer « VPH positif » avaient souvent une meilleure réponse aux traitements et un meilleur pronostic que celles dont les cancers n'étaient pas reliés aux VPH[63, 64].

Dans plusieurs pays, comme aux États-Unis, en Suède, au Danemark, en Australie ou au Canada (Colombie-Britannique), on a récemment observé une hausse significative des cancers oropharyngés ou plus spécifiquement des cancers des amygdales et de la base de la langue[65-73]. Cette évolution survient malgré une tendance générale à la baisse des autres cancers de la cavité orale, particulièrement chez les hommes et en parallèle à la réduction du taux de tabagisme. En Suède, la proportion des cancers des amygdales « VPH positif » est passée de 23 % dans les années 70 à 93 % en 2006-2007[65], alors qu'aux États-Unis, la proportion des cancers oropharyngés « VPH positif » est passée de 16,3 % durant la période 1984-1989 à 71,7 % durant la période 2000 à 2004[71]. Les auteurs de cette dernière étude prédisent que si cette tendance à la hausse se maintient, le nombre de cancers oropharyngés « VPH positif » pourrait bientôt surpasser le nombre de cancers du col de l'utérus.

Dans une étude réalisée en France, la proportion de cancer « VPH positif » était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes : 63,5 % vs 42,2 % ($p = 0,002$) pour les cancers de l'oropharynx et 17,2 % vs 8,0 % ($p = 0,049$) pour les cancers de la cavité orale[74]. C'est la seule étude qui rapporte une différence dans la proportion des cancers « VPH positif » selon le sexe.

1.4.2 Maladies associées aux VPH à faible risque

Condylomes acuminés (ou verrues génitales externes)

Les condylomes se manifestent sous forme de petites lésions verruqueuses habituellement multiples dans la région anogénitale. Ils sont souvent asymptomatiques, mais ils peuvent causer parfois du prurit ou des saignements. Ils affectent tant les hommes que les femmes et sont associés dans la plupart des cas (environ 85 %) à une infection par les VPH 6 et 11[75, 76]. Bien que généralement d'étendue limitée et répondant à des traitements topiques, ils peuvent devenir une source de détresse psychologique importante, notamment à cause

des impacts sur l'image corporelle et les relations avec les partenaires[77]. Les cas les plus graves nécessitent parfois une excision en milieu hospitalier. Parce que leur incidence est assez élevée dans la population, ils entraînent un fardeau clinique et économique substantiel. Au Canada, les condylomes ne font pas partie des MADO, ce qui complique leur surveillance.

Au Royaume-Uni, qui dispose de données de surveillance des condylomes, la prévalence de ces infections aurait augmenté de 8 fois chez les hommes et de 11 fois chez les femmes entre 1971 et 2004[78]. Aux États-Unis, une vaste enquête populationnelle menée auprès d'hommes et de femmes âgés de 18 à 59 ans a montré qu'au cours de la période 1999-2004, 5,6 % des individus avaient déjà eu une histoire clinique de condylomes et que la proportion était plus élevée chez les femmes (7,2 %; IC 95 % : 6,2-8,4 %) que chez les hommes (4 %; IC 95 % : 3,2-5,0 %). Le pic de prévalence était aussi détecté plus tôt chez les femmes (25-34 ans) que chez les hommes (35-44 ans)[79].

Au Canada, seuls le Manitoba et la Colombie-Britannique disposent actuellement de données populationnelles sur l'incidence et la prévalence de cette affection, estimées par jumelage des fichiers administratifs portant sur les actes médicaux et les hospitalisations.

Au Manitoba, on estime en moyenne qu'il y a eu près de 1 250 cas de condylomes diagnostiqués annuellement entre 1985 et 2004 (1,84 % de la population), dont 17 % des hommes et 11 % des femmes ont eu plus d'un épisode[80]. Le taux standardisé d'incidence a atteint un pic en 1992 chez les femmes (170/100 000 p.-a) et chez les hommes (149/100 000). Depuis 1999, le taux d'incidence a augmenté chez les hommes, mais est demeuré stable chez les femmes. Par conséquent, le ratio du taux d'incidence homme/femme est passé de 0,76 en 1985 à 1,25 en 2004.

Durant la période 2000-2004, les femmes de 20-24 ans (466/100 000) et les hommes de 25-29 ans (392/100 000) avaient les taux les plus élevés (figure 1).

En Colombie-Britannique, entre 1998 et 2006, 43 586 épisodes de condylomes sont survenus chez 39 500 individus, avec en moyenne trois consultations/épisode[81]. Le taux standardisé d'incidence était de 1,3/1000 chez les hommes et de 1,2/1000 chez les femmes.

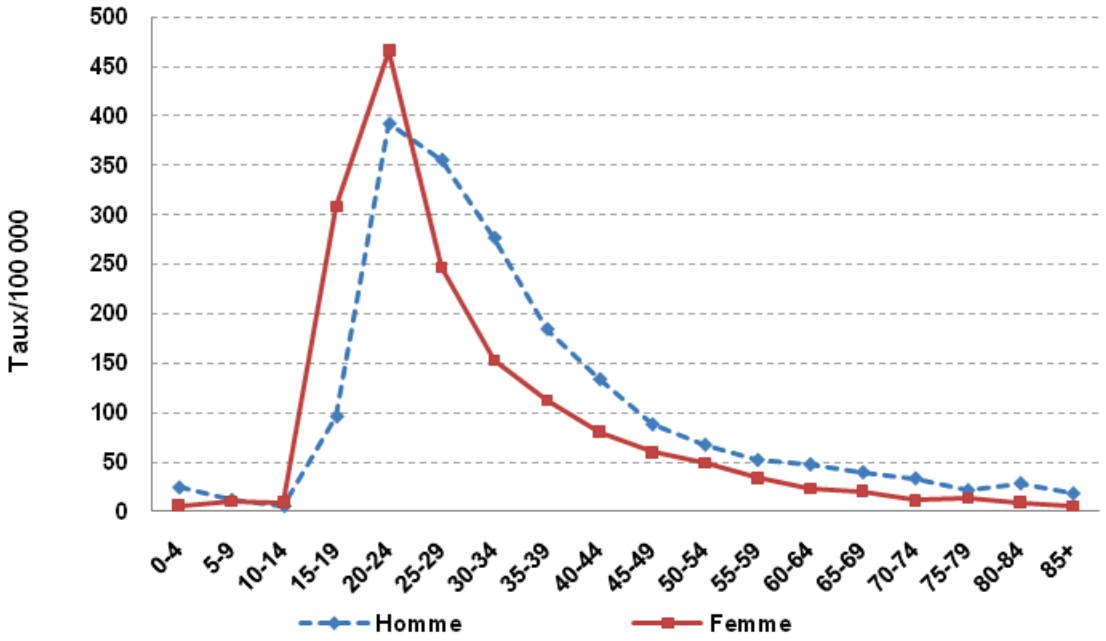

Figure 1 **Taux d'incidence de condylomes par sexe et âge, Manitoba, 2000-2004**

Source : Erich Kliewer (communication personnelle).

Papillomatose respiratoire récidivante

La PRR est une autre condition reliée aux VPH à faible risque. Cette maladie, dont il existe une forme adulte et une forme juvénile, est caractérisée par des excroissances verruqueuses le long des muqueuses du tractus respiratoire pouvant causer de l'obstruction respiratoire et une atteinte de la voix. Il existe également un faible d'essaimage vers le tractus respiratoire bas et de transformation maligne au niveau bronchique[82].

La forme juvénile, mieux documentée, serait acquise de façon verticale au moment de l'accouchement. Bien que peu fréquente et de nature histologiquement bénigne, cette dernière forme peut devenir particulièrement incapacitante pour les enfants atteints à cause de sa tendance récurrente et du risque d'obstruction grave, parfois fatale, requérant des interventions chirurgicales à répétition. Les génotypes 6 et 11 sont le plus souvent en cause.

On connaît mal les facteurs qui prédisposent à cette condition puisque les infections par les VPH sont relativement fréquentes chez les jeunes femmes, alors que la papillomatose demeure rare. La présence de condylomes au moment de l'accouchement accroîtrait de façon significative le risque de PRR chez l'enfant[83].

La forme adulte, moins sévère, affecte typiquement des personnes de 20 à 30 ans et pourrait être transmise par contact sexuel. Sa prévalence dans la population est peu connue.

2 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES QUÉBÉCOISES SUR LES CANCERS ASSOCIÉS AUX VPH

Les données d'incidence et de mortalité pour les cancers associés au VPH au Québec proviennent du fichier des tumeurs du Québec (FiTQ) et du registre provincial des décès pour la période de 1984 à 2007[5].

2.1 CANCER DU COL UTÉRIN

Au Québec, de par son incidence, le cancer du col utérin occupe la 13e place parmi l'ensemble des cancers féminins, avec en moyenne 281 cas et 69 décès annuels estimés sur la période 2004-2007 et un taux d'incidence et de mortalité standardisé (population du Québec en 2001) de 7,0/100 000 et de 1,6/100 000 personnes-années (p.-a), respectivement (tableau 6 plus loin).

Comparativement aux autres cancers anogénitaux, le cancer du col utérin se manifeste à un âge plus jeune (71 % des cas diagnostiqués avant l'âge de 60 ans). En 2007, l'âge moyen au diagnostic était de 51 ans et l'âge médian de 49 ans. Le taux d'incidence annuel demeure inférieur à 1/100 000 chez les Québécoises de moins de 30 ans (11 cas en 2007). Il augmente pour atteindre un pic à l'âge de 40-49 ans, soit une incidence de 13,3/100 000 et diminue par la suite avec l'âge. Un 2e pic est observé chez≥ 60 ans avec une incidence de 11,7/100 000.

La figure suivante montre la répartition des cancers du col utérin par groupe d'âge au Québec.

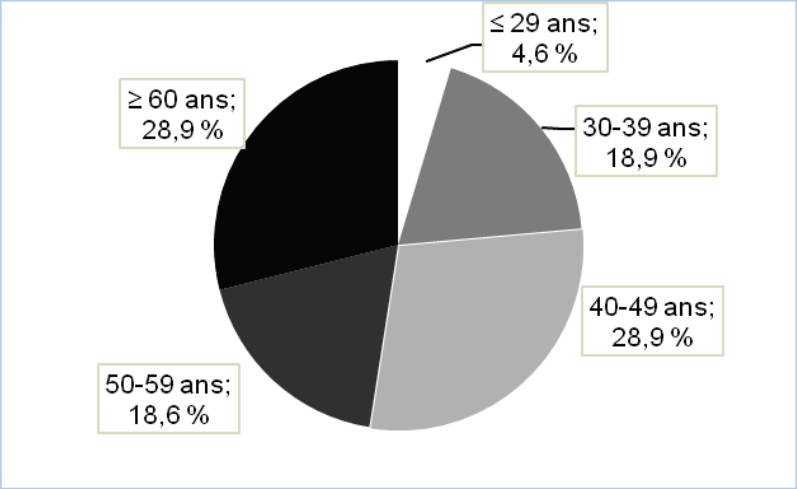

Figure 2 Répartition des cancers du col utérin par groupe d'âge au Québec, 2004-2007

[5] L'identification des cas de cancer s'est basée sur la 3e classification internationale des maladies pour l'oncologie; ICD-O-3. Cancer du col utérin (ICD-O-3 C53), cancer du vagin (ICD-O-3 C529), cancer de vulve (ICD-O-3 C51), cancer anal (ICD-O-3 C21), cancer du pénis (ICD-O-3 C60), cancer de l'oropharynx (ICD-O-3 C019, C024, C051, C052, C090,C091,C098,C099, C142, C100, C102-104, C108,C109), cancer de la cavité orale (ICD-O-3 C020-023, C028, C029, C03, C04, C050, C058-062, C068, C069) et cancer du larynx (ICD-O-3 C32).

La majorité des cas de cancer du col utérin sont des carcinomes épidermoïdes (67 %) (tableau 6). Les adénocarcinomes sont moins communs et représentent 26 % des cas au Québec. Cette proportion est toutefois plus élevée que dans d'autres régions du monde où le dépistage est moins répandu (habituellement autour de 15 %). Elle pourrait s'expliquer par le fait que le dépistage cytologique est moins efficace pour la détection des adénocarcinomes et de ses précurseurs qu'il l'est pour détecter les lésions épidermoïdes[84, 85]. Les autres carcinomes (adénosquameux, petites cellules/neuroendocrines et les autres carcinomes) représentent 7 % des cas.

Le taux d'incidence du cancer du col utérin a connu une nette régression entre 1984 et 2007 au Québec avec un pourcentage de changement annuel (PCA)[6] de -2,4 % (figure 3 et tableau 7). Au cours de la même période, le taux de mortalité a baissé en moyenne de 3,1 % par année. Le déclin dans l'incidence était plus prononcé au cours des années 1980 (PCA = -6,6 %) et s'est ralenti depuis 1988 (PCA = -1,6 %), alors que la baisse de la mortalité est devenue plus importante à partir de 1998 (PCA = -4,6 %).

À partir du jumelage des données du fichier des tumeurs et du registre des décès, la survie relative cinq ans après le diagnostic a été estimée à 74 % dans une étude québécoise[86]. La survie est demeurée stable entre les périodes 1984-1986 et 1993-1995.

2.2 AUTRES CANCERS ANOGÉNITAUX

Les autres cancers anogénitaux sont relativement rares par comparaison au cancer du col utérin avec un taux d'incidence annuel pour chaque siège souvent inférieur à 2/100 000. Ils touchent particulièrement des personnes âgées de plus de 60 ans.

Au Québec, la majorité des autres cancers anogénitaux sont des carcinomes épidermoïdes (de 76 % à 96% des cas) (tableau 6) et ce sont les cas les plus probablement associés aux VPH. Les adénocarcinomes sont moins fréquents et représentent globalement 6 % des cas. Cependant, pour le cancer anal, les adénocarcinomes constituent 24 % des cas chez les femmes et 38 % des cas chez les hommes. La plupart des données de surveillance publiées ne portent que sur les cancers épidermoïdes.

En 2004-2007, le taux d'incidence annuel des carcinomes épidermoïdes de la vulve était de 1,4/100 000, avec en moyenne 64 cas par année (tableau 6). Toutes morphologies confondues, le taux d'incidence était de 1,8/100 000 (91 cas) et le taux de mortalité de 0,5/100 000 avec 27 décès par année. Les taux d'incidence et de mortalité associés au cancer de la vulve sont demeurés stables au Québec au cours de la période d'observation (figure 3 et tableau 7).

Les carcinomes épidermoïdes du vagin demeurent relativement rares au Québec avec 15 cas/an estimés en 2004-2007 et un taux d'incidence annuel de 0,3/100 000. Toutes morphologies confondues, le taux d'incidence était de 0,4/100 000 (19 cas) et le taux de mortalité de 0,3/100 000 (12 décès). Ces carcinomes touchent essentiellement les femmes à un âge avancé (≈ 80 % ont 60 ans et plus au moment du diagnostic, aucun cas avant l'âge

[6] Le pourcentage de changement annuel est estimé par un modèle de régression *Joinpoint* développé par le National Cancer Institute (Bethesda, USA).

de 40 ans). Ce cancer est parfois secondaire à un autre cancer associé au VPH, en particulier le cancer du col utérin. Toutefois, certains cancers du col de l'utérus métastasiques peuvent être classés par erreur comme des cancers vaginaux primaires. Comme pour le cancer du col utérin, les taux d'incidence et de mortalité par cancer du vagin ont baissé entre 1984 et 2007 au Québec. Le PCA est respectivement de -3,7 % et -2,0 % (figure 3 et tableau 7). Le cancer invasif du vagin est souvent diagnostiqué à un stade avancé, ce qui explique son pronostic défavorable avec une survie relative à 5 ans de 45 %, comparativement à 82 % pour le cancer de la vulve[86].

Les carcinomes épidermoïdes anaux touchent tant les femmes que les hommes. Ces carcinomes peu fréquents, par comparaison au cancer du col utérin, touchent en moyenne 35 femmes et 24 hommes québécois par année avec une incidence annuelle de 0,8 et 0,6/100 000, respectivement (tableau 6). Toutes morphologies confondues, les taux d'incidence étaient de 0,9/100 000 chez les femmes (46 cas) et de 0,7/100 000 chez les hommes (39 cas). Le taux de mortalité étant de 0,2/ 100 000 chez les deux sexes (9 décès chez les femmes et 8 décès chez les hommes). L'incidence des adénocarcinomes au niveau de l'anus chez les hommes est le plus élevé des adénocarcinomes, après ceux du col utérin, soit de 0,4/100 000. L'incidence du cancer anal a augmenté au cours des deux dernières décennies au Québec. Le PCA est de 3,1 % chez les femmes et de 1,6 % chez les hommes (figure 3 et tableau 7). Le taux de mortalité est resté stable chez les deux sexes. De plus, bien que la survie relative à 5 ans après un cancer anal se soit améliorée chez les femmes québécoises (passant de 56 % en 1984-1986 à 65 % en 1993-1995), elle a plutôt diminué chez les hommes (passant de 56 % à 46 %)[86].

Les carcinomes épidermoïdes du pénis sont peu fréquents au Québec avec en moyenne 24 cas par année et un taux d'incidence de 0,7/100 000. Toutes morphologies confondues, le taux d'incidence était de 0,7/100 000 (26 cas) et le taux de mortalité de 0,1/100 000 (5 décès). Le taux d'incidence est demeuré stable dans le temps, alors que le taux de mortalité a connu une baisse annuelle de 3,4 % (figure 3 et tableau 7). Pour le cancer du pénis, la survie relative à 5 ans a baissé entre 1984-1986 et 1993-1995 au Québec, passant de 75 % à 59 %[86].

2.3 CANCERS OROPHARYNGÉS

Au Québec, les taux d'incidence et de mortalité par cancers oropharyngés sont présentés au tableau 6. Toutes morphologies confondues, le taux d'incidence des cancers de l'oropharynx était de 5,4/100 000 chez les hommes (207 cas) et de 1,7/100 000 chez les femmes (74 cas). Les taux de mortalité étaient respectivement de 1,2/100 000 chez les hommes (47 décès) et 0,3/100 000 chez les femmes (16 décès). Le nombre de cas de cancers du larynx et de la cavité orale est particulièrement élevé chez les hommes (282 et 140, respectivement). Toutefois, la contribution au fardeau des maladies associées aux VPH est plus difficile à estimer pour ces derniers sites, car la proportion des cas « VPH positif » est beaucoup plus faible.

Entre 1984 et 2007, les taux d'incidence et de mortalité par cancer du larynx et de la cavité orale n'ont cessé de baisser, en particulier chez les hommes (figure 3 et tableau 7). Cette baisse reflète probablement la réduction dans la consommation du tabac, principal facteur de

risque de ces deux cancers. Au contraire, le taux d'incidence du cancer de l'oropharynx a augmenté de 2,6 %/an chez les femmes et de 0,8 %/an chez les hommes québécois.

Aucune donnée québécoise n'est disponible pour la probabilité de survie à la suite de ces cancers. Pour le Canada (excluant le Québec), la survie relative à cinq ans pour l'ensemble des cancers de la cavité buccale est estimée à 61 % (IC 95 % : 59-62 %) chez les hommes et à 66 % (IC 95 % : 64-68 %) chez les femmes. Pour le cancer du larynx, cette même probabilité de survie est estimée à 65 % (IC 95 % : 62-67 %) chez les hommes et à 61 % (IC 95 % : 56-66 %) chez les femmes[87].

Tableau 6 Nombre moyen annuel[7] de cas et taux standardisé d'incidence[8] et de mortalité des cancers anogénitaux et oropharyngés selon le siège, le sexe et la morphologie, Québec, 2004-2007

Siège	Total	Épidermoïde		Adénocarcinomes		Autres[a]		Mortalité	
	N	N (%)	Taux/100 000 (IC à 95 %)	N (%)	Taux/100 000 (IC à 95 %)	N (%)	Taux/100 000 (IC à 95 %)	N (%)	Taux/100 000 (IC à 95 %)
Femme									
Col[b]	**281**	189 (67)	4,7 (4,4-5,0)	73 (26)	1,8 (1,6-2,0)	19 (7)	0,5 (0,4-0,6)	**69**	1,6 (1,4-1,8)
Vagin	**19**	15 (79)	0,3 (0,2-0,4)	3 (16)	0,1* (0,1-0,2)	1 (5)	0,03** (0,0-0,1)	**12**	0,3 (0,2-0,4)
Vulve	**81**	64 (79)	1,4 (1,2-1,6)	8 (10)	0,2* (0,1-0,3)	9 (11)	0,2* (0,1-0,3)	**27**	0,5 (0,5-0,7)
Anal	**46**	35 (76)	0,8 (0,7-1,0)	11 (24)	0,2 (0,2-0,3)	0	-	**9**	0,2* (0,1-0,3)
Oropharynx	**74**	68 (92)	1,6 (1,4-1,8)	3 (4)	0,1* (0,1-0,1)	3 (4)	0,1* (0,0-0,1)	**16**	0,3 (0,3-0,4)
Larynx	**62**	59 (95)	1,4 (1,2-1,6)	0	-	3 (5)	0,1** (0,0-0,1)	**28**	0,6 (0,5-0,7)
Cavité orale	**83**	69 (83)	1,6 (1,4-1,7)	11 (13)	0,3 (0,2-0,4)	3 (4)	0,1* (0,0-0,1)	**38**	0.8 (0,7-1,0)
Total	**646**	499 (77)	11,7 (11,2-12,3)	109 (17)	2,7 (2,5-3,0)	38 (6)	0,9 (0,8-1,1)	**199**	4,4 (4,1-4,7)
Total[c]	**501**	371 (74)	8,8 (8,4-9,3)	98 (20)	2,4 (2,2-2,7)	32 (6)	0,8 (0,7-1,0)	**133**	3,0 (2,7-3,2)
Homme									
Anal	**39**	24 (61)	0,6 (0,5-0,8)	15 (38)	0,4 (0,3-0,5)	0	-	**8**	0,2* (0,2-0,3)
Pénis	**26**	24 (92)	0,7 (0,5-0,8)	1 (4)	0,04** (0,0-0,1)	1 (4)	0,03** (0,0-0,1)	**5**	0,1* (0,1-0,2)
Oropharynx	**207**	198 (96)	5,1 (4,8-5,5)	2 (1)	0,1* (0,0-0,1)	7 (3)	0,2* (0,1-0,2)	**47**	1,2 (1,1-1,4)
Larynx	**282**	270 (96)	7,2 (6,8-7,7)	4 (1)	0,1* (0,1-0,2)	8 (3)	0,2* (0,2-0,3)	**115**	3,2 (2,9-3,5)
Cavité orale	**140**	129 (92)	3,4 (3,2-3,7)	7 (5)	0,2* (0,1-0,3)	4 (3)	0,1* (0,1-0,2)	**62**	1,7 (1,5-1,9)
Total	**694**	645 (93)	17,1 (16,5-17,8)	29 (4)	0,8 (0,6-0,9)	20 (3)	0,6 (0,5-0,7)	**237**	6,5 (6,1-6,9)
Total[c]	**272**	246 (90)	6,4 (6,0-6,9)	18 (7)	0,5 (0,4-0,6)	8 (3)	0,2 (0,2-0,3)	**60**	1,6 (1,4-1,8)

[a] Adénosquameux, petites cellules/neuroendocrines et les autres carcinomes.

[b] Taux d'incidence (toutes morphologies confondues) = 7,0/100 000 p.-a.

[c] Excluant les cancers du larynx et de la cavité orale, peu associés au VPH.

* 16,66 % < Coefficient de variation ≤ 33,33 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

** Coefficient de variation > 33,33 %. La valeur n'est présentée qu'à titre indicatif.

Source de données : Fichier des tumeurs, registre des décès du Québec.

[7] Nombre de cas déclarés au fichier des tumeurs, indépendamment du statut VPH.

[8] Taux standardisés selon la population du Québec en 2001, sexe réuni.

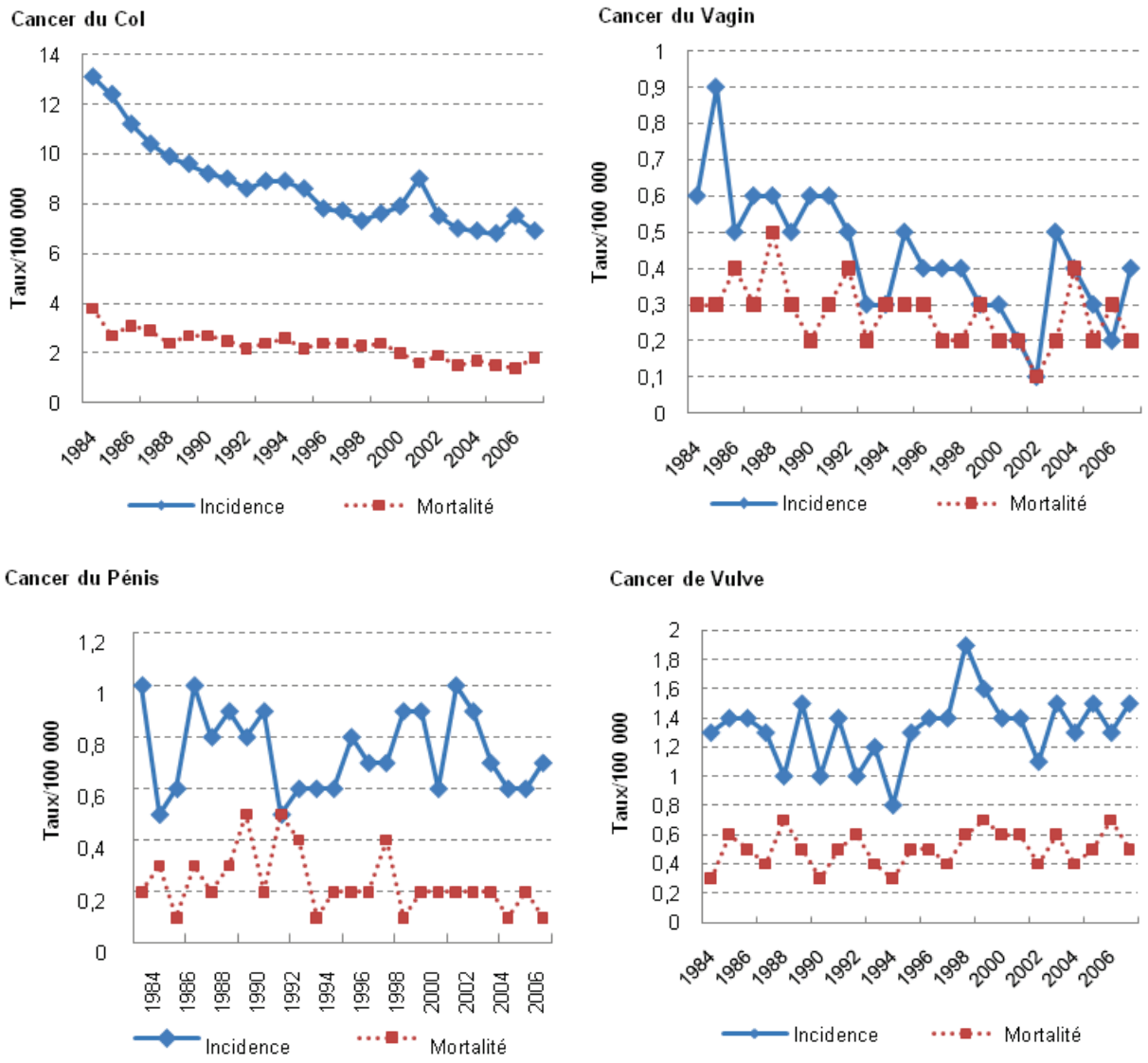

Figure 3 Évolution dans le temps des taux standardisés d'incidence et de mortalité, selon le siège du cancer et le sexe, Québec, 1984-2007

Note : pour l'incidence, à l'exception du cancer du col utérin, seuls les carcinomes épidermoïdes ont été retenus.

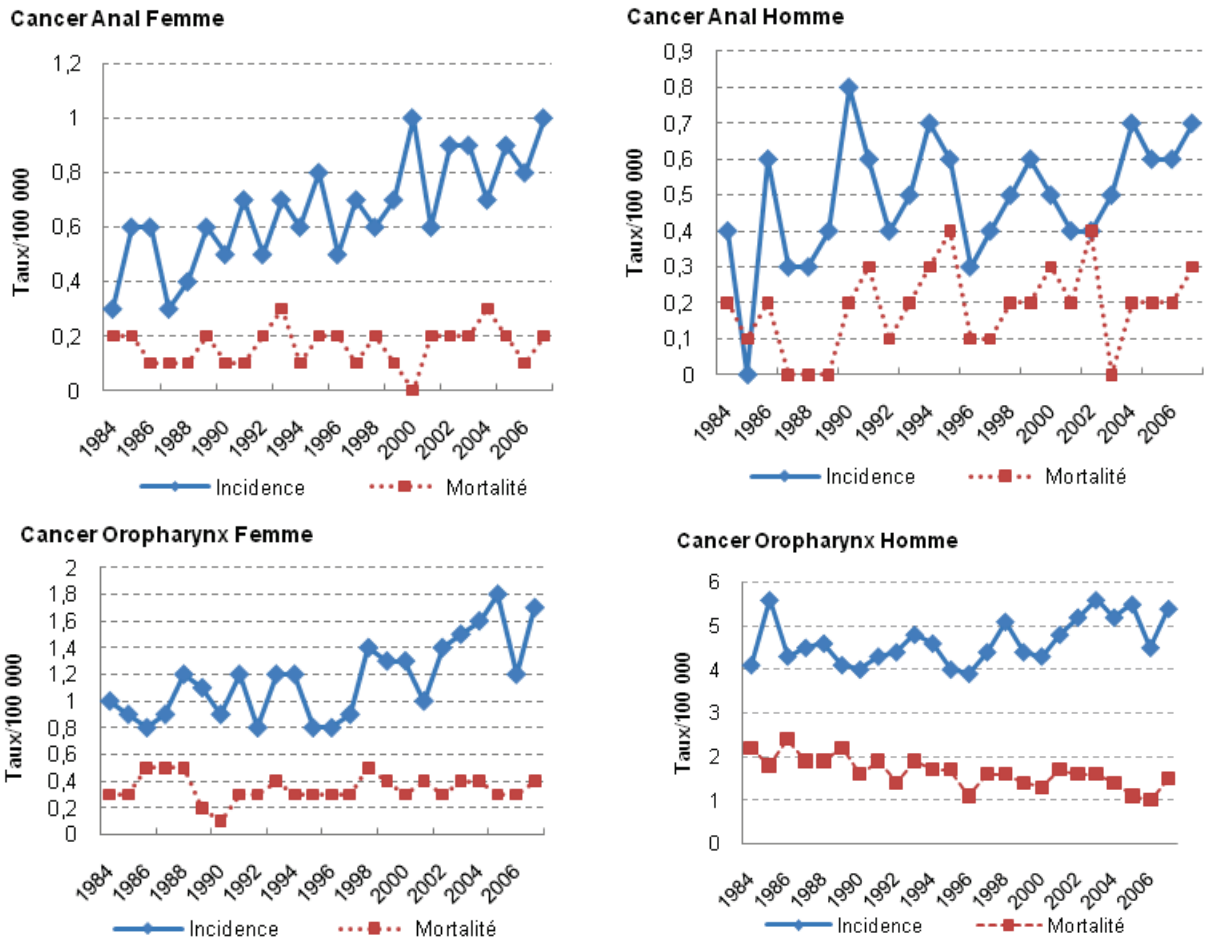

Figure 3 Évolution dans le temps des taux standardisés d'incidence et de mortalité, selon le siège du cancer et le sexe, Québec, 1984-2007 (suite)

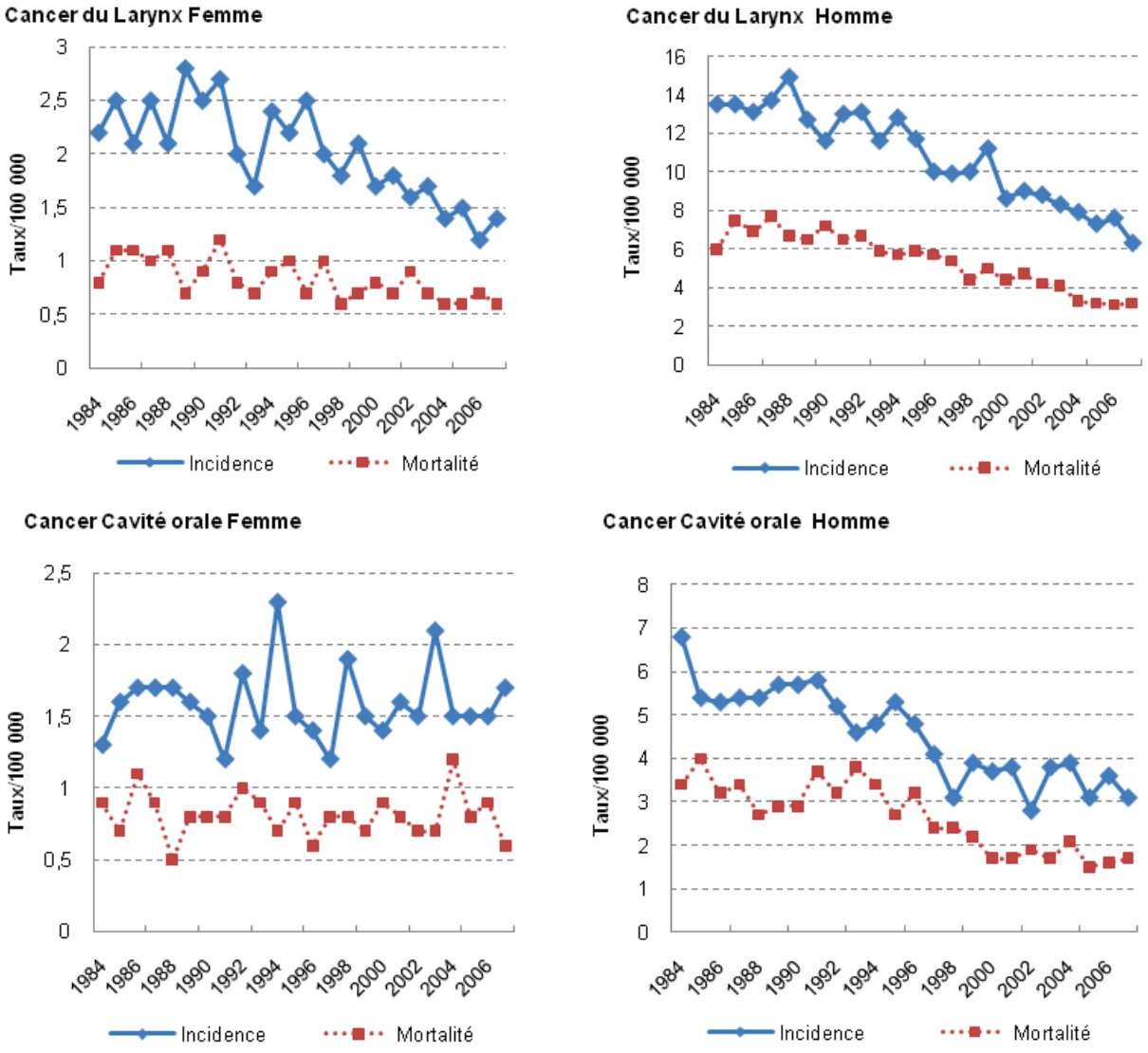

Figure 3 Évolution dans le temps des taux standardisés d'incidence et de mortalité, selon le siège du cancer et le sexe, Québec, 1984-2007 (suite)

Tableau 7 Variations des taux d'incidence et de mortalité, selon le siège du cancer et le sexe, Québec, 1984-2007

	Incidence		Mortalité	
Siège du cancer	**Périodes**	**PCA (IC 95 %)**	**Périodes**	**PCA (IC 95 %)**
Femme				
Col de l'utérus	**1984-2007**	**-2,4 (-2,9 ; -1,9)**	**1984-2006**	**-3,1 (-3,6 ; -2,5)**
	1984-1989	-6,6 (-10,0 ; -3,1)	1984-1998	-2,3 (-,4 ; -1,2)
	1989-2007	-1,6 (-2,3 ;-1,0)	1998-2007	-4,6 (-6,9 ; -2,3)
Vulve	1984-2007	0,7 (-0,1 ; 1,5)	1984-2007	0,8 (-0,4 ; 2,0)
Vagin	**1984-2007**	**-3,7 (-5,1 ; -2,3)**	**1984-2007**	**-2,0 (-3,4 ; -0,6)**
Anal	**1984-2007**	**3,1 (2,2 ; 3,9)**	1984-2007	1,0 (-1,1 ; 3,2)
Oropharynx	**1984-2007**	**2,6 (1,7 ; 3,6)**	1984-2007	-0,1 (-1,6 ; 1,3)
	1984-1996	0,8 (-2,0 ; 3,6)	1990-2007	1,7 (0,1 ; 3,4)
	1996-2006	4,3 (1,8 ; 6,8)		
Larynx	**1984-2007**	**-2,6 (-3,3 ; -2,0)**	**1984-2007**	**-2,2 (-2,9 ; -1,4)**
	1984-1988	-0,7 (-2,1 ; 0,8)		
	1988-2007	-4,9 (-6,6 ; -3,2)		
Cavité orale	1984-2007	0,1 (-0,7 ; 0,9)	1984-2007	0 (-0,9 ; 0,9)
Homme				
Anal	**1984-2007**	**1,6 (0,1 ; 3,2)**	1984-2007	5,2 (-0,6 ; 11,3)
Pénis	1984-2007	-0,3 (-1,4 ; 0,8)	**1984-2007**	**-3,4 (-5,4 ; -1,4)**
			1984-1990	11 (-7,5 ; 33,1)
			1990-2007	-5,4 (-7,9 ; -2,7)
Oropharynx	**1984-2007**	**0,8 (0,3 ; 1,4)**	**1984-2007**	**-2,2 (-2,8 ; -1,6)**
	1984-1990	-2,7 (-7,4 ; 2,2)		
	1990-2007	1,5 (0,7 ; 2,3)		
Larynx	**1984-2007**	**-3,1 (-3,5 ; -2,6)**	**1984-2007**	**-3,7 (-4,3 ; -3,2)**
	1984-1993	-1,1 (-2,7 ; 0,4)	1984-1991	-0,1 (-2,5 ; 2,3)
	1993-2006	-4,1 (-4,8 ; -3,4)	1991-2007	-4,8 (-5,4 ; -4,2)
Cavité orale	**1984-2007**	**-3,0 (-3,5 ; -2,4)**	**1984-2007**	**-3,8 (-4,7 ; -3,0)**

PCA : Le pourcentage de changement annuel est estimé par un modèle de régression *Joinpoint* développé par le National Cancer Institute (Bethesda, USA).

2.4 RÉSUMÉ DU FARDEAU CLINIQUE DES CANCERS ASSOCIÉS AUX VPH SELON LE SEXE ET LA FRACTION ATTRIBUABLE DU RISQUE

Les cancers « associés aux VPH » constituent un problème de santé important. Au Québec, le nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancer et de décès (déclarés au registre des décès), selon le siège, le sexe et l'âge estimé sur la période 2004-2007, est présenté à la figure 4. En moyenne, durant cette période, 646 nouveaux cas de cancer et 199 décès, tous sièges confondus, ont été rapportés annuellement chez les femmes. Chez les hommes, on compte 694 nouveaux cas et 237 décès. À l'exception du cancer du col utérin (71 % des nouveaux cas et 51 % des décès avant l'âge de 60 ans), tous les autres sièges touchent particulièrement des personnes de 60 ans et plus.

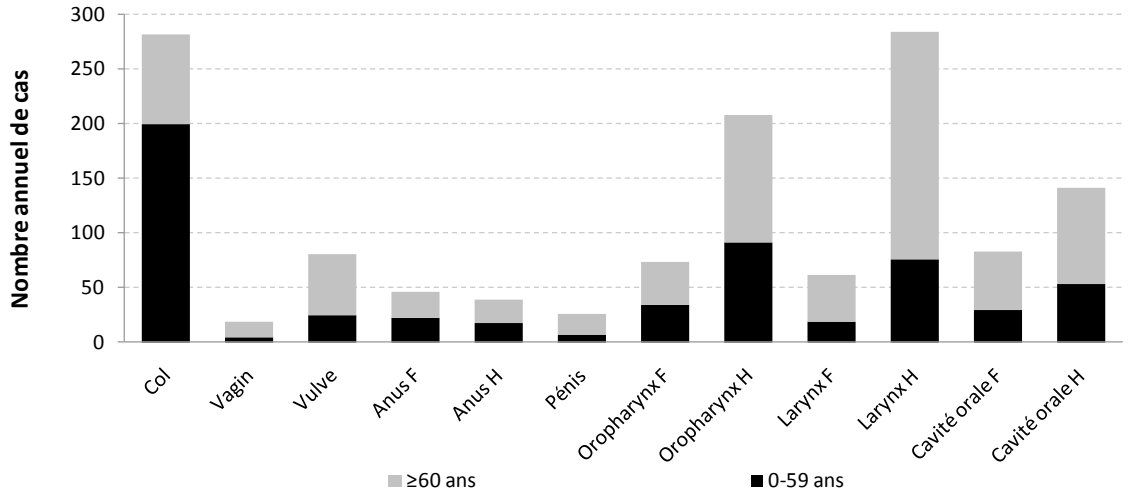

Figure 4a Répartition du nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancer (toutes morphologies confondues) selon le siège, le sexe et l'âge, Québec, 2004-2007

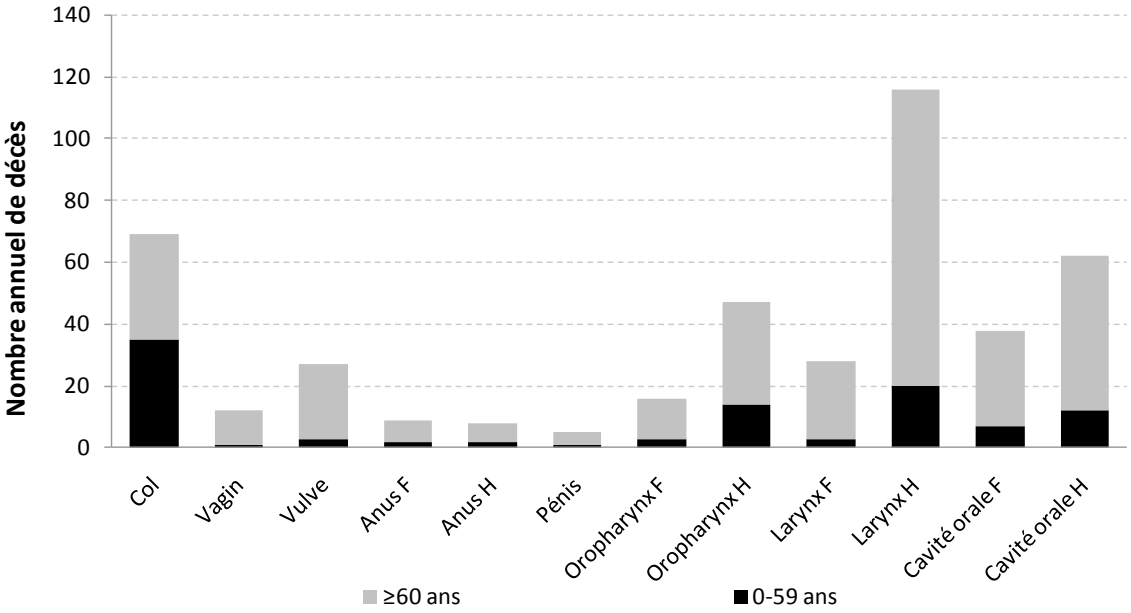

Figure 4b Répartition du nombre moyen annuel de décès selon le siège, le sexe et l'âge, Québec, 2004-2007

Par ailleurs, en appliquant la prévalence spécifique des VPH 16 et 18 au nombre de cas de chaque siège de cancer, on estime que 356/646 des cancers féminins et 179/694 cas des cancers masculins pourraient être prévenus par la vaccination contre les VPH (figure 5) avec les vaccins actuels (sans tenir compte de la protection que pourraient offrir les vaccins contre d'autres génotypes). En excluant les cas du larynx et de la cavité orale, le nombre de cas potentiellement évitables par la vaccination serait de 339 chez les femmes et 129 chez les hommes.

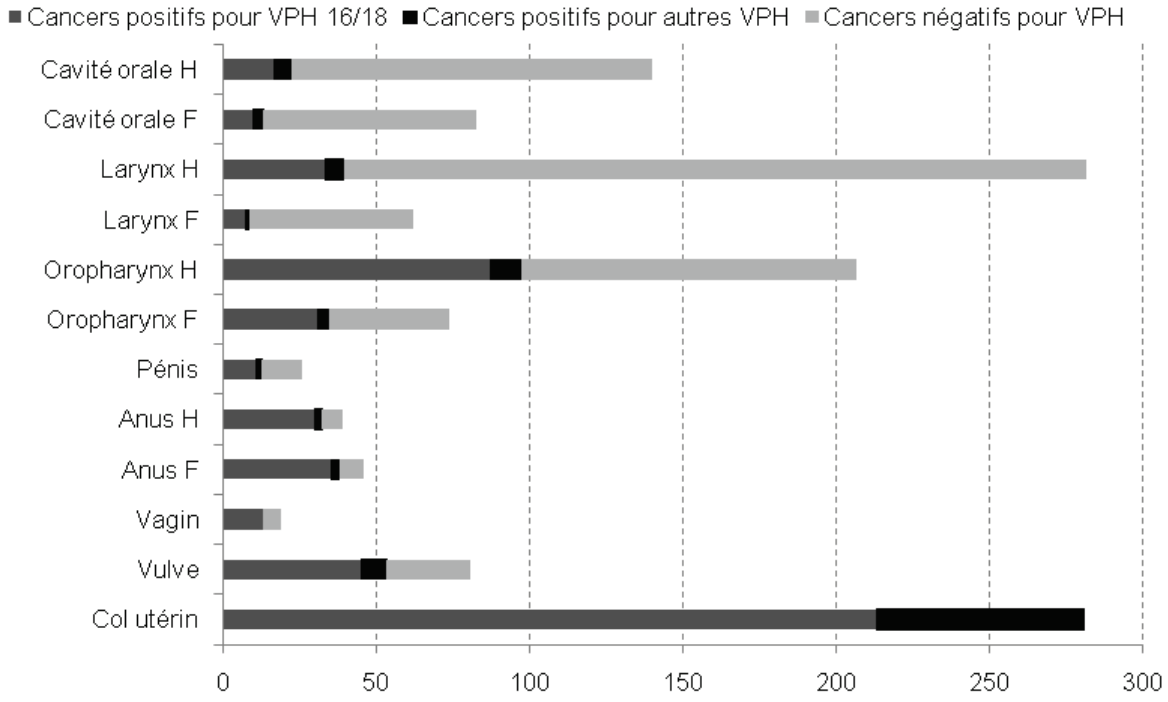

Figure 5a **Répartition du nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancer potentiellement évitables par la vaccination, selon le siège et le sexe, Québec, 2004-2007**

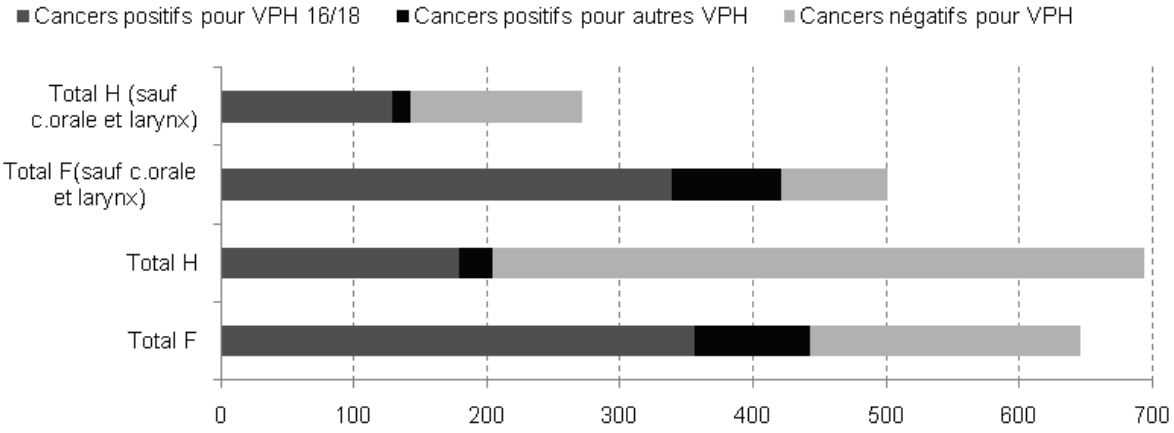

Figure 5b **Répartition du nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancer potentiellement évitables par la vaccination, selon le sexe (tous sièges confondus), Québec, 2004-2007**

Il n'est pas possible, avec les données actuelles du Fichier des tumeurs du Québec, de préciser le fardeau clinique chez les HARSAH, mais les tendances épidémiologiques observées ailleurs suggèrent qu'ils pourraient être représentés de façon disproportionnée dans certains sites comme le cancer anal[28, 88].

3 DONNÉES QUÉBÉCOISES SUR LES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH À BAS RISQUE

3.1 CONDYLOMES

Il y a peu de données populationnelles québécoises permettant de documenter le fardeau associé aux condylomes. En appliquant les données du Manitoba et de la Colombie-Britannique à la population du Québec, il est estimé que 14 000 cas de condylomes pourraient être diagnostiqués annuellement chez les femmes et les hommes québécois[80, 81, 89].

3.2 PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE RÉCIDIVANTE

Au Canada, à partir d'un registre de tous les cas répertoriés dans les hôpitaux pédiatriques universitaires entre 1994 et 2007, l'incidence de la forme juvénile de la PPR est estimée à 0,24 par 100 000 enfants de moins de 14 ans et sa prévalence à 1,11 par 100 000[90]. Sur les 243 cas répertoriés, l'âge médian au moment du diagnostic était de 4,4 ans (0,1 - 14 ans) et le nombre médian d'interventions était de 7 (1 - 134). Il est possible que des formes plus légères de la maladie existent en plus et n'aient pas été répertoriées.

Au Québec, 31 cas ont été répertoriés de 1995 à 2008, soit une moyenne de 2,2 nouveaux cas par année[91]. Des travaux se poursuivent pour mieux évaluer le fardeau de la maladie.

4 DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

L'incidence et la mortalité par cancer du col utérin ont baissé considérablement au cours des dernières décennies. Au Québec, le taux d'incidence est passé de 13,1 cas à 6,9 pour 100 000 entre 1984 et 2007, alors que le taux de mortalité est passé de 3,8 à 1,8 pour 100 000 durant la même période (une réduction de 47 % et de 53 % respectivement (figure 3 dans la section précédente). Cette réduction importante fait parfois oublier que ce gain n'a été possible que parce que des efforts intenses ont été consacrés pour offrir le dépistage à la population. Cette section tentera de donner un aperçu des interventions nécessaires pour maintenir un taux d'incidence et de mortalité aussi bas. En l'absence d'un programme organisé de dépistage et d'un système d'information spécifique au dépistage, certaines données seront extrapolées à partir des données des autres provinces canadiennes.

Selon le MSSS, 1 186 371 tests cytologiques (tests de Pap) ont été effectués en 2010-2011[9]. On ne connaît pas la proportion des tests effectués spécifiquement pour le dépistage, mais si on applique la proportion estimée dans le cadre du programme de dépistage de la Colombie-Britannique en 2010 (95 %)[10], le nombre de tests de dépistage, par opposition aux tests réalisés à des fins diagnostiques, serait d'environ 1 127 000 par année au Québec. Selon les données combinées de six provinces canadiennes, portant sur les années 2006-2008[11], 4,7 % des résultats de dépistage étaient anormaux, ce qui représente, si on appliquait la même proportion au Québec, environ 53 000 femmes pour lesquelles un examen de contrôle ou une investigation par colposcopie sera nécessaire dans une année.

Le nombre de traitements requis est difficile à estimer, car s'il y a un consensus par rapport à la nécessité de traiter les états précurseurs graves (CIN2 et CIN3) à l'exception des très jeunes femmes, le traitement des anomalies de bas grade est de plus en plus remplacé par une surveillance attentive, étant donné le taux élevé de régression spontanée et le risque de complications sur la fertilité à la suite de certains traitements.

En consultant le fichier des actes médicaux de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), on observe que 89 126 actes médicaux reliés à l'investigation ou au traitement des anomalies cytologiques ont été facturés par des omnipraticiens ou des obstétriciens-gynécologues en 2010, parmi lesquels près de 3 500 l'ont été pour le traitement des lésions de haut grade. Le tableau suivant liste les principales interventions recensées. Les colpectomies et les hystérectomies ne sont pas incluses étant donné que leur indication porte davantage sur le traitement du cancer invasif que des précurseurs. De plus, pour cette dernière intervention, les indications cliniques dépassent le traitement des cancers invasifs ou des précurseurs du cancer du col utérin.

[9] Source : MSSS, Direction générale des services de santé et médecine universitaire, communication personnelle.

[10] BC Cancer Agency. 2010 Annual Report, accessible en ligne à http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/A6E3D1EC-93C4-4B66-A7E8-B025721184B2/50262/2010CCSPAnnualReport.pdf.

[11] Partenariat canadien contre le cancer, Cervical Cancer Screening in Canada. Monitoring Program Performance 2006-2008. Décembre 2011. Accessible en ligne à http://www.partnershipagainstcancer.ca/wp-content/uploads/CPAC_Cervical_CS_Report_E_WEB_Final.pdf.

Tableau 8 Nombre d'actes médicaux reliés à l'investigation ou au traitement des anomalies cytologiques en 2010 selon les données de la RAMQ

	Code de facturation	Nombre
Colposcopie (première)	06074	50 417
Colposcopie subséquente	06075	29 985
Conisation diagnostique	06146	1 275
Traitement d'une lésion de haut grade	06810	3 487
Traitement d'une lésion de bas grade	06811	2 938
Traitement d'une lésion bénigne	06812	1 024
NOMBRE TOTAL		89 126

Source : RAMQ, Fichier des actes médicaux, communication personnelle.

La figure suivante résume les données permettant d'estimer le fardeau du dépistage pour le Québec.

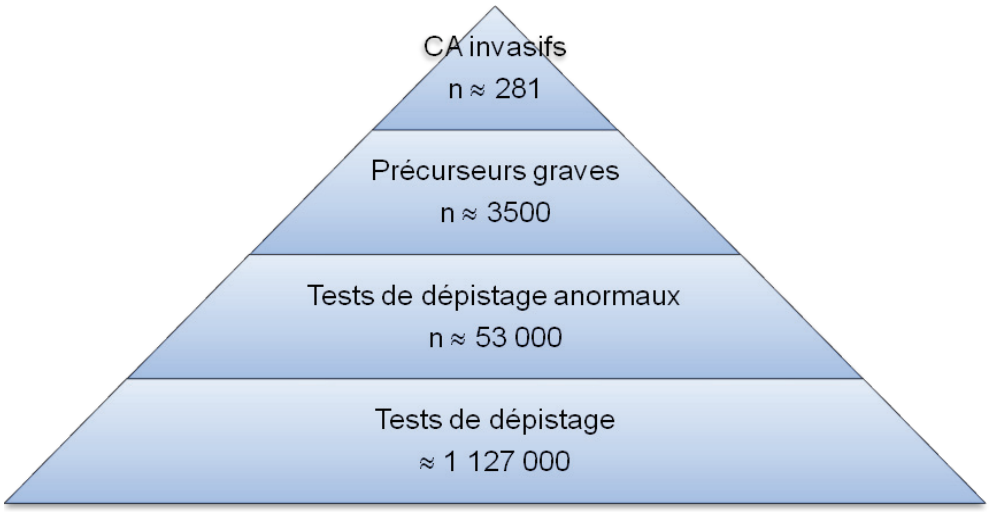

Figure 6 Estimation du fardeau clinique du cancer du col utérin sur une base annuelle au Québec, incluant le dépistage

Selon la RAMQ, le coût total des interventions listées au tableau 8 (incluant les frais d'anesthésie dans certains cas) se chiffre à 4 688 844 $, qui s'ajoutent aux quelques 18 millions estimés pour les tests de dépistage par l'INSPQ en 2009 (excluant les visites médicales)[12].

Par rapport aux années 2009 et 2008, le nombre total d'interventions diminue d'environ 3 % par année, et ce, malgré un accroissement de la population. Ces tendances sont probablement imputables à des changements dans les recommandations pour le dépistage et le suivi des cas anormaux émises par différentes organisations au cours des dernières années. On remarque notamment que, par rapport à 2008, le nombre de colposcopies chez

[12] Goggin P, Mayrand MH, *et al.* Avis sur l'optimisation du dépistage du cancer du col utérin au Québec. INSPQ. 2009. Accessible en ligne à http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/915_AvisOptDepCancerCol.pdf.

les jeunes femmes de 14 à 19 ans est passé de 2 675 à 1 651 en 2010, une diminution de 38 %. Il est difficile de déterminer dans quelle mesure une portion de cette réduction pourrait être attribuée au fait que certaines jeunes femmes vaccinées contre les VPH pourraient présenter aussi moins d'anomalies cytologiques.

En novembre 2011, de nouvelles lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin pour le Québec, élaborées par un groupe d'experts sous la coordination de l'INSPQ, ont été diffusées auprès des cliniciens[92]. En retardant à 21 ans le moment pour commencer à faire des tests de dépistage et en espaçant les tests aux deux à trois ans, le nombre de tests de dépistage devrait chuter de façon importante au cours des prochaines années, puisque jusqu'à récemment, le dépistage annuel, et commençant à l'adolescence était plutôt la pratique courante. De plus, comme les anomalies cytologiques sont plus fréquentes chez les jeunes femmes, le nombre d'évaluations diagnostiques devrait continuer à diminuer.

Toutes ces tendances auront un impact sur les volumes d'activité et les coûts du dépistage, indépendamment de la vaccination. L'arrivée prochaine des cohortes vaccinées et le recours éventuel au test de détection des VPH oncogènes pour le dépistage primaire (c'est-à-dire en première intention) auront également des impacts marqués, pour lesquels aucun système d'information n'est actuellement en place pour le *monitoring* de ces phénomènes. Une option à envisager serait le recensement systématique des précurseurs graves du cancer du col utérin dans le nouveau registre des cancers, car le simple *monitoring* des cancers invasifs n'est pas suffisamment sensible pour évaluer le fardeau réel de la maladie ou de l'impact des interventions.

5 LES VACCINS CONTRE LES VPH

5.1 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS

Les deux vaccins GARDASIL® et CERVARIX^{MC} sont des vaccins recombinants qui protègent contre les virus du papillome humain (VPH). Ils sont présentés sous forme de suspension liquide stérile préparée à partir de pseudoparticules virales (PPV) hautement purifiées de la principale protéine (L1) de la capside des VPH.

Le vaccin GARDASIL® contient des protéines L1 recombinantes du VPH de types 6, 11, 16 et 18. Les protéines L1 sont produites séparément par fermentation en culture recombinante de *Saccharomyces cerevisiae* (levure), puis auto-assemblées en PPV. Les L1 dans GARDASIL® sont adjuvantées par l'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe[93].

Le vaccin CERVARIX^{MC} contient des protéines L1 recombinantes du VPH de types 16 et 18. Les antigènes L1 du VPH-16 et du VPH-18 sont produits à l'aide d'un vecteur d'expression baculovirus dans des cultures cellulaires de *Trichoplusia ni*. Les antigènes L1 dans CERVARIX^{MC} sont adjuvantés par AS04[94].

Tableau 9 Posologie/teneur des deux vaccins contre les VPH

Quadrivalent (Gardasil®)	Bivalent (Cervarix^{MC})
Chaque dose de 0,5 mL contient : 20 µg de la protéine L1 du VPH-6, 40 µg de la protéine L1 du VPH-11, 40 µg de la protéine L1 du VPH-16, 20 µg de la protéine L1 du VPH-18. Environ 225 µg d'aluminium (sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (SHAA) comme adjuvant), 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine, 50 µg de polysorbate 80, 35 µg de borate de sodium, eau pour injection.	Chaque dose de 0,5 mL contient : 20 µg de la protéine L1 du VPH-16, 20 µg de la protéine L1 du VPH-18. 3-*0*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL), hydroxyde d'aluminium hydraté, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau pour injection.

Les deux vaccins contre les VPH, homologués au Canada, ne contiennent pas d'agents infectieux ni d'antibiotiques[95, 96].

Comme pour tout vaccin, il est possible que la vaccination avec les vaccins contre les VPH ne confère pas une protection chez toutes les personnes vaccinées[97-99].

Aucun des deux vaccins n'est conçu pour le traitement des lésions génitales externes évolutives, des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin ou de l'anus et de leurs précurseurs (CIN, VIN, VaIN ou AIN)[100, 101].

5.2 HOMOLOGATION DES VACCINS

L'homologation des deux vaccins contre les VPH pour les femmes de 16-25 ans (bivalent) et de 16-45 ans (quadrivalent) est basée sur les résultats des études d'efficacité. L'homologation pour les filles de 9-15 ans est basée exclusivement sur les données d'immunogénicité (*bridging immunogenicity studies*). De façon habituelle, dans le domaine de la vaccinologie, lorsque l'efficacité d'un vaccin est bien démontrée dans une population, il arrive fréquemment que des études d'efficacité ne soient pas menées dans d'autres populations similaires (ex. : femmes de différentes catégories d'âge). La prémisse sous-tendant les études portant sur l'immunogénicité (*bridging immunogenicity studies*) est que si la population atteint des niveaux d'anticorps semblables (non inférieurs) aux niveaux mesurés dans la population pour qui des données d'efficacité existent, les résultats peuvent être extrapolés ou inférés (*bridge*) à la nouvelle population. De plus, et spécifiquement pour les études portant sur la vaccination contre les VPH, des études d'efficacité ne pouvaient pas être menées chez les jeunes filles préadolescentes, car il aurait été difficile sur le plan éthique de procéder à des examens cervicaux dans ce groupe. De plus, peu ou pas d'infections ou de lésions n'étaient attendues dans ce jeune groupe[102].

Le vaccin quadrivalent est homologué au Canada chez les **filles et les femmes de 9 à 45 ans** pour la prévention des maladies suivantes causées par les VPH de types 6, 11, 16 et 18 contenus dans le vaccin :

- cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin causés par les VPH 16 et 18;
- verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les VPH 6 et 11;

et des lésions précancéreuses ou dysplasiques suivantes causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18 :

- adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus;
- néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grades 1, 2 et 3;
- néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) de grade 2 et de grade 3;
- néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) de grade 2 et de grade 3.

Le vaccin quadrivalent est homologué chez les **filles et les femmes de 9 à 26 ans** pour la prévention des maladies suivantes :

- cancer de l'anus causé par les VPH des types 16 et 18;
- néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grade 1, de grade 2 et de grade 3 causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18.

Le vaccin quadrivalent est homologué chez les **garçons et les hommes de 9 à 26 ans** pour la prévention de l'infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16 et 18 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :

- cancer de l'anus causé par les VPH des types 16 et 18;
- verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les VPH des types 6 et 11;
- néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grade 1, de grade 2 et de grade 3 causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18[93].

Le vaccin bivalent est homologué chez les **filles et les femmes âgées de 10 à 25 ans** pour prévenir le cancer du col de l'utérus (carcinome épidermoïde et adénocarcinome) en conférant une protection contre les lésions précancéreuses ou dysplasiques suivantes causées par les types oncogènes 16 et 18 du virus du papillome humain (VPH) :

- néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) de grade 2 et de grade 3;
- adénocarcinome cervical *in situ* (AIS);
- néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) de grade 1[94, 103, 104].

6 IMMUNOGÉNICITÉ DES VACCINS CONTRE LES VPH

6.1 TESTS SÉROLOGIQUES

Il n'y a pas de « standard » pour les tests sérologiques et les deux manufacturiers de vaccins utilisent des tests différents dans le cadre de la recherche clinique[97, 105]. De plus, depuis l'homologation des vaccins contre les VPH, des laboratoires indépendants ont développé de nouveaux tests. Ces tests remplacent souvent les tests initiaux, dans les publications les plus récentes, ce qui complique l'interprétation des résultats des études longitudinales[106].

Les tests ELISA (*enzyme-linked immunoassay*) sont les tests les plus utilisés pour mesurer la présence des anticorps par type. Ils utilisent les particules pseudovirales comme antigène pour détecter les anticorps contre les VPH[107]. Les tests ELISA mesurent les anticorps polyclonaux et ne différentient pas les anticorps neutralisants des anticorps non neutralisants.

Les tests de neutralisation, quant à eux, détectent les immunoglobulines totales (IgM, IgA et IgG) et mesurent la réponse immunitaire fonctionnelle après la vaccination ou une infection naturelle[108]. Ces tests sont complexes et ont un coefficient relativement élevé de variation entre les résultats[109]. Les études ont montré que les tests de neutralisation peuvent être 20-30 fois moins sensibles que les tests ELISA[110].

La plateforme sérologique Luminex représente une troisième méthode qui est une méthode robuste et sensible pour détecter les anticorps par type de VPH. Avec cette plateforme, jusqu'à 100 analyses peuvent être effectuées simultanément. Le test *Competitive Luminex* (cLIA) mesure la réponse immunitaire fonctionnelle par la quantification simultanée des anticorps neutralisants contre les VPH de type 6, 11, 16 et 18. Ce test nécessite des anticorps monoclonaux[111]. Il est sensible et spécifique pour le type. Cependant, le *Compétitive Luminex* mesure seulement une partie des anticorps parce qu'un seul épitope est reconnu. Comme résultat, ce test peut sous-estimer le niveau total d'anticorps protecteurs. Par contre, le Luminex non compétitif n'a pas ce désavantage. Il mesure les anticorps IgG totaux spécifiques pour le type. Ce test est sensible, reproductible et simple à utiliser[112].

Quand le même test est utilisé, il est possible de mesurer et de comparer les niveaux des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps chez les personnes vaccinées et ceux obtenus après une infection naturelle. Il est important aussi de mentionner que les titres d'anticorps produits par une infection naturelle ne confèrent pas nécessairement une protection contre des infections subséquentes par un VPH du même type ou d'un type différent[113, 114].

6.2 ASPECTS GÉNÉRAUX PORTANT SUR L'IMMUNOGÉNICITÉ DES VACCINS

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (l'OMS), la protection contre les VPH est régie par des anticorps neutralisants[115]. Cette conclusion est basée principalement sur les résultats provenant de modèles animaux dans lesquels le transfert passif d'anticorps s'est montré protecteur contre un *challenge* avec le virus[116, 117].

Les études montrent aussi qu'environ la moitié seulement des personnes infectées développent des anticorps sériques contre les VPH[23].

Les études cliniques montrent de façon consistante que les deux vaccins contre les VPH sont immunogènes. Plus de 98 % des individus non immunodéprimés, participant aux études cliniques, avaient des anticorps contre les types de VPH inclus dans les vaccins, un mois après la troisième dose[118-122]. Les deux vaccins sont plus immunogènes lorsqu'ils sont administrés aux préadolescents et adolescents de 9-14 ans[123, 124]. En effet, deux doses du vaccin quadrivalent ou bivalent et même une seule dose du vaccin bivalent induisent un titre détectable d'anticorps chez presque tous les individus âgés de 9-13 ans, indépendamment des tests sérologiques utilisés[122, 123, 125, 126].

De façon générale, on observe une augmentation des titres d'anticorps durant les premières 4-6 semaines après l'administration des vaccins contre les VPH, suivie d'une diminution importante des titres d'anticorps allant jusqu'au mois 18-24 après la vaccination. Par la suite, on observe un certain effet « plateau » pour au moins 5-7 ans[127-129]. Cet effet de « plateau » est consistant avec la notion qu'une proportion donnée de cellules, qui sécrètent des anticorps, se transforme en cellules plasmatiques avec une durée de vie longue (*long-lived plasma cells* : LLPCs) et ces cellules continuent d'assurer la mémoire sérologique[130].

Basés sur les données provenant d'études cliniques, les modèles mathématiques suggèrent une persistance des anticorps après la vaccination pour plusieurs années, voire des décennies. Au moins une modélisation mathématique suggère une persistance d'un niveau détectable d'anticorps après la vaccination avec le vaccin bivalent pour une période allant jusqu'à 50 ans[131, 132].

Il ne semble pas y avoir de différences importantes dans l'immunogénicité des vaccins contre les VPH chez les hommes et les femmes du même âge[133, 134].

Une étude randomisée de comparaison directe de l'immunogénicité des deux vaccins a été menée auprès de 1106 femmes. Dans cette étude réalisée par le fabricant du vaccin bivalent, ce dernier s'est montré plus immunogène dans tous les trois groupes d'âge à l'étude, soit 18-26, 27-35 et 36-45 ans. Un mois après la troisième dose de Cervarix^{MC}, les TMG d'anticorps neutralisants contre le VPH-16 étaient 2,2-3,7 fois plus élevés qu'après le vaccin quadrivalent; les titres contre le VPH-18 étaient 5,7-8,0 plus élevés après le vaccin bivalent[122]. La même tendance a été observée aux mois 12 et 24 de l'étude[135]. De plus, une proportion plus élevée de sujets vaccinés avec le vaccin bivalent avaient des anticorps neutralisants dans les secrétions cervicovaginales (81,3 % versus 50,9 % pour VPH-16 et 33,3 % versus 8,8 % pour VPH-18)[122].

Il est à noter aussi qu'une corrélation linéaire a été observée entre les titres d'anticorps dans le sérum et les titres d'anticorps dans les sécrétions cervicovaginales[94].

Présentement, il n'y a pas de consensus sur le titre séroprotecteur après la vaccination contre les VPH. Cependant, même si l'importance de l'amplitude de la réponse immunitaire à la vaccination contre les VPH pour la protection à long terme reste inconnue, il est biologiquement plausible que dans le cas de titres plus élevés à court et moyen terme, une

persistance plus longue d'anticorps soit attendue. Dans la situation où le rôle de l'immunité cellulaire est peu connu, la présence à long terme de titres élevés d'anticorps est encourageante.

Une réponse anamnestique a été rapportée chez la majorité des femmes vaccinées 60 mois auparavant avec le vaccin quadrivalent, alors que toutes les femmes vaccinées avec le vaccin bivalent 84 mois auparavant en ont développé une[136, 137]. Généralement, la réponse anamnestique montre la présence de cellules B mémoire qui sont capables d'assurer une production rapide (3-7 jours) d'anticorps après une dose de rappel ou un *challenge* avec le virus[130].

Cependant, dans le cas des VPH, le rôle de la mémoire immunitaire dans la protection contre les maladies cliniques demeure relativement peu étudié[130, 138], et on ne peut pas extrapoler directement la réponse à une dose de rappel de vaccin à une infection généralement locale. Certains experts se demandent même si les anticorps ne sont pas les seuls à assurer la protection après la vaccination contre les VPH[139]. De plus, il n'y a pas de données sur la durée de la mémoire immunitaire au-delà de 5-8 ans.

L'importance de l'amplitude de la réponse immunitaire après la vaccination contre les VPH, de la persistance des anticorps et de la mémoire immunitaire devrait être surtout considérée dans le contexte des programmes de vaccination des adolescents et préadolescents qui seront à risque élevé pour les infections aux VPH, plusieurs années après la vaccination contre les VPH, et pour qui on ne possède pas, à l'heure actuelle, de données d'efficacité.

6.3 IMMUNOGÉNICITÉ CHEZ LES INDIVIDUS PLUS ÂGÉS

L'immunogénicité des vaccins contre les VPH diminue avec l'âge.

Dans une étude avec le vaccin quadrivalent chez des femmes de 24-45 ans, la séroconversion un mois après la 3^{e} dose du vaccin a été de 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % et 97,3 % respectivement pour les VPH-6/11/16/18. Quatre ans après la vaccination contre les VPH, 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % et 47,9 % avaient encore des anticorps détectables (en utilisant le test cLIA) respectivement contre les VPH-6/11/16/18. Généralement, les femmes séropositives pour un type donné de VPH au moment du recrutement avaient montré des titres plus élevés pour ce type de virus après la vaccination. Quatre ans après la vaccination contre les VPH, les TMG d'anticorps chez les femmes ayant un test sérologique positif, mais dont le test d'ADN était négatif (ADN négatif) pour les VPH-6/11/16/18 au début de l'étude, étaient 8, 13, 4, et 15 fois plus élevés que chez les femmes séronégatives au début de l'étude[140].

Dans une autre étude, cette fois avec le vaccin bivalent, des taux de séroconversion très élevés et similaires entre les groupes d'âge ont été observés. Par contre, une tendance à la diminution des TMG d'anticorps avec l'âge a été rapportée. En effet, les TMG d'anticorps contre les VPH-16 et VPH-18 étaient environ 30 % plus bas dans le groupe des femmes âgées de 36-45 ans en comparaison avec les TMG observés chez les femmes de 18-26 ans[122].

6.4 IMMUNITÉ CROISÉE

L'immunité croisée désigne l'effet que peut avoir un vaccin pour protéger contre certains types de VPH non inclus dans les vaccins, mais qui sont étroitement apparentés génétiquement aux types de VPH inclus dans les vaccins.

Une certaine immunité croisée a été démontrée pour les deux vaccins. Cependant, même si la comparaison des études effectuées avec les deux vaccins contre les VPH est difficile et les études n'ont pas été conçues *a priori* pour mesurer l'immunité croisée, il semble que le vaccin Cervarix^{MC} assure une immunité croisée plus large[141-144].

Dans l'étude de comparaison directe de l'immunogénicité des deux vaccins contre les VPH, la présence des anticorps neutralisants contre les VPH-31/45 a été analysée[122]. Un mois après la 3^{e} dose, dans les trois groupes d'âge, une proportion plus importante des femmes vaccinées avec le vaccin bivalent avaient des titres détectables d'anticorps avec une tendance claire des TMG plus élevés (dans 11 sur 12 comparaisons). Dans la même étude, des tests ELISA ont été aussi utilisés pour mesurer les anticorps contre les VPH-31 et VPH-45 avant la vaccination et aux mois 7, 12, 18 et 24 de l'étude. Les proportions de femmes qui avaient des anticorps détectables et les TMG étaient assez semblables dans les deux groupes à l'étude. Ces résultats permettent de supposer que les deux vaccins induisent des anticorps contre les VPH-31/45, mais le vaccin bivalent induirait plus d'anticorps neutralisants chez une proportion plus importante d'individus vaccinés.

Dans la même étude, des tests pour la présence des cellules CD4 VPH-31 et CD4 VPH-45 spécifiques qui expriment au moins 2 cytokines ont été effectués dans un sous-échantillon de participantes. Les résultats montrent que les titres moyens géométriques des CD4 VPH-31 et des CD4 VPH-45 spécifiques étaient plus élevés dans le groupe vacciné avec le vaccin bivalent que dans le groupe vacciné avec le vaccin quadrivalent. Des tests pour la détection des cellules B spécifiques pour les VPH-31 et VPH-45 ont aussi été réalisés, mais le petit nombre des sujets par groupe et l'hétérogénéité de résultats ne permettent pas de tirer des conclusions sur une différence importante entre les deux vaccins.

L'analyse des données des études cliniques indique une certaine corrélation entre les titres d'anticorps contre les VPH-16/18 et le degré de l'immunité croisée[143].

Comme dans le cas de l'immunité induite contre les VPH inclus dans les vaccins, la durée, la robustesse et l'impact clinique de l'immunité croisée est à étudier davantage.

6.5 IMMUNOGÉNICITÉ EN UTILISANT DIFFÉRENTS CALENDRIERS DE VACCINATION

Une étude menée par l'initiative *Program for Appropriate Technology in Health* (PATH) a mesuré l'immunogénicité du vaccin quadrivalent administré conformément aux quatre calendriers suivants : 0, 2 et 6 mois; 0, 3 et 9 mois; 0, 6 et 12 mois; 0, 12 et 24 mois. L'immunogénicité du calendrier 0, 3 et 9 mois et 0, 6 et 12 mois n'était pas inférieure à celle observée dans le groupe vacciné conformément au calendrier recommandé par le fabricant, soit 0, 2 et 6 mois. Le calendrier 0, 12 et 24 mois a induit des titres plus bas d'anticorps[145]. Cependant, il faut mentionner que les filles vaccinées conformément au calendrier 0, 12 et

24 mois étaient plus âgées, ce qui ne nous permet pas d'exclure l'impact de l'âge des participantes sur la réponse immunitaire. De plus, il semble que d'autres vaccins ont été administrés aux participantes durant la période de l'étude. On ne peut pas exclure une certaine interférence entre les vaccins dans un groupe ou l'autre à l'étude.

Le fabricant du vaccin bivalent a mené une étude de comparaison d'immunogénicité du calendrier 0, 1 et 12 mois versus 0, 1 et 6 mois. Une non-infériorité au regard des taux de séroconversion et des TMG a été observée[146].

Deux études, une avec le vaccin quadrivalent et une autre avec le vaccin bivalent, ont mesuré l'immunogénicité du calendrier à deux doses (0 et 6 mois) et l'ont comparée au calendrier à 3 doses (0, 1-2 et 6 mois).

Dans l'étude canadienne (Colombie-Britannique, Nouvelle-Écosse et Québec) avec le vaccin quadrivalent[147], 825 participantes ont été recrutées. Le groupe 1 (260 filles de 9-13 ans) a reçu 2 doses de vaccin à 6 mois d'intervalle; le groupe 2 (260 filles de 9-13 ans) et le groupe 3 (305 femmes de 16-26 ans) ont reçu 3 doses de vaccin conformément au calendrier 0, 2 et 6 mois. Des prélèvements ont été effectués aux mois 7, 18, 24 et 36 de l'étude. Au mois 7 de l'étude, les TMG anti-VPH selon le type de VPH étaient 1,8-2,4 fois plus élevés dans le groupe 1 que dans le groupe 3 (femmes de 16-26 ans vaccinées avec 3 doses, groupe de comparaison lié à l'objectif principal de l'étude et pour lesquelles des données d'efficacité sont disponibles) (tableau 10).

Tableau 10 Ratios des titres moyens géométriques (GMT) pour les groupes 1 à 3 dans l'étude avec le vaccin quadrivalent (population per-protocole) – Mois 7

Test (cLIA)	**Ratio TMG (IC à 95 %)**		
	Groupe1*/Groupe3‡	Groupe 1/Groupe 2†	Groupe 2/Groupe 3
Anti-VPH 6	2,37 (1,78, 3,14)	1,18 (0,89, 1,57)	2,01 (1,51, 2,66)
Anti- VPH 11	1,86 (1,53, 2,25)	1,12 (0,92, 1,37)	1,65 (1,37, 2,00)
Anti- VPH 16	2,10** (1,62, 2,73)	0,97 (0,74, 1,25)	2,18 (1,68, 2,82)
Anti- VPH 18	1,84** (1,47, 2,31)	0,71 (0,56, 0,89)	2,60 (2,08, 3,26)

* Groupe 1 : filles de 9-13 ans vaccinées avec 2 doses de vaccin.
† Groupe 2 : filles de 9-13 ans vaccinées avec 3 doses de vaccin.
‡ Groupe 3 : femmes de 16-26 ans vaccinées avec 3 doses de vaccin.
** Résultats associés à l'objectif principal de l'étude.

Les conclusions de la même étude au mois 36 sont :

- un calendrier à deux doses espacées de 6 mois chez les 9-13 ans est **non inférieur** en terme de séroconversion et titres moyens géométriques aux mois 18, 24 et 36, lorsque comparé à un calendrier à 3 doses chez les femmes de 16 à 26 ans;

- un calendrier à deux doses espacées de 6 mois chez les 9-13 ans est **non inférieur** en terme de séroconversion et titres moyens géométriques aux mois 18, 24 et 36, lorsque comparé à un calendrier à 3 doses chez les filles de 9-13 ans, sauf pour VPH-6 et VPH-18[147].

Dans une étude avec le vaccin bivalent[146], 65 participantes de 9-14 ans ont reçu 2 doses de vaccin (0 et 6 mois) et 114 participantes âgées de 15-25 ans ont reçu 3 doses de vaccin (0, 1 et 6 mois). La conclusion principale de cette étude est :

- chez les filles âgées de 9-14 ans, deux doses du vaccin bivalent induisent une immunité non inférieure (avec un ratio près de un) à celle observée après trois doses de vaccin administrées aux femmes de 15-25 ans chez qui l'efficacité clinique à été démontrée. Ces résultats restaient consistants au mois 18 de l'étude[146].

Tableau 11 Ratios et titres d'anticorps contre les VPH 16 et 18 obtenus un mois après la vaccination contre les VPH, chez des filles de 9 à 14 ans ayant reçu deux doses du vaccin bivalent espacées de six mois versus chez des femmes de 15 à 25 ans ayant reçu trois doses du vaccin bivalent à 0, 1 et 6 mois[148]

Groupe	n	TMG (ELU/ml)	Ratios 3 doses/ 2 doses (IC à 95 %)
Bivalent 0, 6 mois – 9-14 ans			
VPH-16	65	11 067	0,93 (0,68-1,28)
VPH-18	64	5 510	0,77 (0,59-1,01)
Bivalent 0, 1, 6 mois – 15-25 ans			
VPH-16	111	10 322	
VPH-18	114	4 262	

Les résultats d'au moins 4 autres études avec des calendriers alternatifs chez les femmes et les hommes (NCT01381575; NCT01184079; NCT00862810 et NCT00572832)[13] sont attendus dans les prochains mois.

6.6 INTERACTION AVEC D'AUTRES VACCINS ET MÉDICAMENTS

Dans toutes les études cliniques avec les deux vaccins contre les VPH, les sujets qui avaient reçu des produits sanguins ou des immunoglobulines au cours des 3-6 mois précédant la première dose de vaccin ont été exclus.

6.6.1 Utilisation avec d'autres vaccins

Les résultats des études cliniques indiquent que le vaccin quadrivalent peut être co-administré avec Menactra, Adacel et RECOMBIVAX-HB®. Dans une étude de co-administration, une diminution non significative de 1 % des taux de séroprotection d'anti-HBs et une diminution de 33 % des TMGs (534,9 mUI/ml vs 792,5 mUI/ml; $p < 0,05$) ont été

[13] *Clinical trials*. Gov : http://clinicaltrials.gov/.

observées dans le groupe de femmes âgées de 16-23 ans qui ont reçu les trois doses des vaccins quadrivalent et RECOMBIVAX-HB®, simultanément[149].

Dans une autre étude contrôlée par placebo, une augmentation des cas d'enflure au point d'injection après l'administration concomitante du vaccin quadrivalent avec le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque (groupes A, C, Y et W-135) et avec le vaccin DCaT a été observée. La majorité des cas d'enflure au point d'injection rapportés étaient d'intensité légère ou modérée[93].

Le vaccin bivalent peut être administré simultanément avec les vaccins dTca, dTca-P et le vaccin quadrivalent contre le méningocoque (MCV-4) sans qu'il n'y ait d'interférence cliniquement pertinente avec la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes de l'un ou l'autre vaccin[150]. Cependant, une tendance pour de plus faibles titres moyens géométriques (TMG) contre les VPH 16 et 18 a été observée lors de l'administration séquentielle du vaccin combiné dTca-P, puis un mois après du vaccin bivalent, comparativement à l'administration du vaccin bivalent seul[150].

Dans une autre étude, l'administration concomitante du vaccin bivalent et de Twinrix chez des préadolescentes n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes VPH et hépatite A. Cependant, la moyenne géométrique des titres d'anti-HBs a été plus faible après la coadministration des deux vaccins. Le pourcentage de sujets ayant atteint un titre d'anti-HBs ≥ 10mUI/ml a été de 98,3 % après la vaccination concomitante et de 100 % après la vaccination avec le Twinrix seul[151].

Dans une étude québécoise, la coadministration du vaccin quadrivalent et Twinrix Junior et l'administration séquentielle des deux vaccins chez les filles de 9-10 ans ont été étudiées. Les taux de séroprotection d'anti-HBs un mois après la deuxième dose de Twinrix étaient de 97,5 % dans les deux groupes à l'étude. Les TMG d'anti-HBs étaient respectivement de 1 679 mIU/ml (95 % IC 1314-2146) dans le groupe où les vaccins ont été coadministrés et de 2 006 mIU/ml (95 % IC 1586-2537) dans le groupe où les vaccins ont été administrés de façon séquentielle (différence non statistiquement significative de 16 % dans les TMG)[152].

Dans la même étude, les taux de séroconversion anti-VHA étaient de 100 % dans les deux groupes à l'étude et les TMG d'anti-VHA étaient plus élevés dans le groupe où le vaccin quadrivalent a été coadministré avec le vaccin Twinrix Junior, respectivement 2 955 (95 % IC 2623-3330) et 2 130 (95 % IC 1809-2508)[152]. Les résultats pour les composants du vaccin contre les VPH n'étaient pas disponibles au moment d'écrire le présent document.

La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

6.6.2 Utilisation avec des médicaments

Dans les études cliniques portant sur les vaccins contre les VPH, entre 4 % et 30 % des participants prenaient des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques, des antihistaminiques ou des préparations vitaminiques. L'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité du vaccin n'ont pas semblé être affectées par la prise de ces médicaments[93, 94].

De plus, de 50 à 60 % des participantes prenaient des contraceptifs hormonaux. Il n'y a pas d'évidences que l'utilisation de contraceptifs hormonaux ait un impact sur la réponse immunitaire[93, 94].

Une faible proportion (< 1,8 %) des participants aux études cliniques ont reçu des corticostéroïdes en inhalation, par voie topique ou par voie parentérale. Ces médicaments n'ont pas semblé influencer la réponse immunitaire au vaccin contre les VPH[93].

Il existe très peu de données sur l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins contre les VPH chez les personnes sous traitement avec des immunosuppresseurs. Comme avec les autres vaccins, il est possible qu'une réponse satisfaisante ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur[93, 94].

Généralement, les vaccins sont moins immunogènes chez les individus immunodéprimés. Cependant, des taux de séroconversion assez élevés (≥ 95 %) ont été observés dans au moins une étude avec le vaccin quadrivalent chez les individus séropositifs pour le VIH[153]. Dans une autre étude avec le même vaccin chez les individus avec un syndrome d'immunodéficience héréditaire, des titres d'anticorps neutralisants 64-80 fois plus bas ont été rapportés, comparativement aux individus considérés immunocompétents[154]. Plusieurs autres études chez des personnes immunodéprimées sont en cours ou viennent d'être finalisées et des données plus robustes pour ces groupes de la population sont attendues dans un futur proche.

7 EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LES VPH

7.1 ASPECTS GÉNÉRAUX SUR L'EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LES VPH

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

- La réduction de l'incidence des infections persistantes dues aux types des virus inclus dans les vaccins et de certains autres types apparentés;
- La réduction du nombre de néoplasies intraépithéliales modérées et graves (CIN2/3) et de carcinome *in situ*;
- La réduction des autres précurseurs et cancers associés aux VPH (ex. : VIN/VaIN, AIN, PIN);
- La réduction des verrues génitales (condylomes acuminés).

Il faut également mentionner que l'utilisation du cancer du col utérin comme critère primaire pour mesurer l'efficacité des vaccins contre les VPH dans les études cliniques serait contraire à l'éthique, puisque le dépistage peut prévenir la majorité des cancers par l'identification et le traitement des pathologies précancéreuses[93, 94].

La comparaison entre les deux vaccins disponibles est difficile pour les raisons suivantes :

- Les études ont été réalisées dans des pays différents, avec des prévalences différentes des types de VPH (taux dans la population et proportion due aux types 16/18);
- La décision d'exclure les lésions de haut grade antérieures au début de l'étude n'a pas été la même selon les études réalisées;
- Le nombre de partenaires sexuels avant le début de l'étude était différent, selon les études;
- Le moment à partir duquel le décompte des cas débutait était différent;
- Les tests utilisés étaient différents, tant pour la détection des antigènes que pour la mesure des anticorps;
- La gestion des co-infections n'était pas effectuée de la même façon selon les études;
- Les résultats étaient analysés différemment selon les études.

7.2 EFFICACITÉ CHEZ LES FEMMES

Il n'existe actuellement aucune donnée d'efficacité mesurée en terme de prévention de lésions cervicales chez les préadolescentes et adolescentes vaccinées à l'âge de 15 ans ou moins, puisque les groupes vaccinés à cet âge n'ont pas encore atteint l'âge où ces lésions se manifestent.

7.2.1 Efficacité contre les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans la population féminine 15-26 ans

Chez les femmes sans évidence d'exposition antérieure aux types de virus inclus dans le vaccin (négatives pour l'ADN de VPH sur le col et séronégatives), l'efficacité contre les types inclus dans les vaccins est très élevée pour les deux vaccins. Plusieurs cohortes ont été

analysées. Les populations étudiées dans les essais cliniques qui semblent se ressembler le plus sont la « Total Vaccinated Cohort - Naïve » (TVC-naïve) (PATRICIA) pour le bivalent et la « Revised Modified Intention To Treat -2 » (RMITT-2) (FUTURE I/II) pour le quadrivalent (tableau 12). Cette section porte principalement sur les résultats obtenus à partir de l'analyse de ces deux dernières cohortes (une par vaccin).

Tableau 12 Description de deux populations étudiées dans les essais cliniques, jugées les plus comparables

Population (étude)	**Bivalent**[98, 155, 156]	**Quadrivalent**[157]
	TVC-naïve (PATRICIA)	RMITT2 (FUTURE I/II)
Âge éligible	15-25 ans	16-26 ans
Cytologie au début de l'étude	Normale	Normale
Statut sérologique au début de l'étude	Séronégatif VPH-16/18	Séronégatif HPV-6/11/16/18
Statut ADN VPH au début de l'étude	Négatif pour 14 types de VPH	Négatif pour 14 types de VPH
Doses reçues	≥ 1 dose	≥ 1 dose
Suivi moyen	3,7 ans	3,6 ans

Chez les femmes de 16 à 26 ans initialement négatives pour l'ADN de VPH, les deux vaccins ont démontré une très bonne efficacité pour prévenir les infections persistantes et les lésions cervicales de haut grade (CIN2/3) dues aux types de VPH inclus dans les vaccins, et ce, jusqu'à 4-6 ans après la vaccination contre les VPH (tableaux 13, 14, 15)[158, 159].

Plus spécifiquement pour le vaccin quadrivalent, dans les analyses per protocole et pour la population RMITT-2, l'efficacité vaccinale contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2+), associées aux types 16 et 18, était de 98-100 %[160].

Des analyses pour évaluer l'efficacité du vaccin quadrivalent contre des types de VPH non inclus dans les vaccins ont été aussi effectuées. Selon l'analyse de la population RMITT-2, l'efficacité contre les infections persistantes (6 mois) était de 46 % (IC à 95 % de 15 % à 66 %) pour le type 31[157] (tableau 13). L'efficacité contre les CIN2+ (incluant les lésions où un type 16 ou 18 a été retrouvé) pour ce même type était de 70 % (IC à 95 % de 32 % à 88 %)[161] (tableau 14). Lorsque les lésions co-infectées par les VPH-16 ou 18 étaient exclues de l'analyse, l'efficacité contre les CIN2+ n'était plus statistiquement significative pour aucun des types non inclus dans le vaccin[161] (tableau 15). L'efficacité contre les lésions persistantes ou les CIN2 (incluant ou excluant les lésions co-infectées par les VPH-16/18) pour les autres types non inclus dans le vaccin (autres que le type 31), évaluée de façon individuelle, n'était pas statistiquement significative. L'efficacité contre les CIN2+ (incluant les lésions où un type 16 ou 18 a été retrouvé) pour tous les types mesurés de VPH était de 51 % (33 % à 64 %)[161] (tableau 14).

Pour le vaccin bivalent, l'efficacité vaccinale *per protocole* contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2+), associées aux types 16 et 18 était de 93 % (et de 98 % selon l'algorithme d'assignation des cas aux types de VPH, lorsqu'il y avait des infections ou des lésions causées par plus d'un type de VPH)[98]. Selon l'analyse de la cohorte TVC-naïve, l'efficacité du vaccin bivalent contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2+) associées aux types 16 et 18 était de 98-100 %[162].

Toujours selon l'analyse de la cohorte TVC-naïve, l'efficacité contre les infections persistantes (6 mois) était statistiquement significative pour les types 31, 33, 45 et 52, variant de 19 % à 79 % (tableau 13). L'efficacité du vaccin bivalent contre les CIN2+ (incluant les lésions où un type 16 ou 18 était présent) était de 89 % (IC à 95 % de 66 % à 98 %) pour le type 31, de 82 % (IC à 95 % de 53 % à 95 %) pour le type 33 et de 100 % (IC à 95 % de 42 % à 100 %) pour le type 45[98, 159, 162] (tableau 14). Lorsque les lésions où un type 16 ou 18 avait été retrouvé étaient exclues de l'analyse, l'efficacité contre les CIN2+ se maintenait et demeurait statistiquement significative pour les types 31 et 33 (tableau 15). L'efficacité contre les CIN2+ pour les autres types non inclus dans le vaccin (autres que les types 31 et 33) évaluée de façon individuelle n'était pas statistiquement significative. Toujours selon l'analyse de la cohorte TVC-naïve, l'efficacité contre les CIN2+ (incluant les lésions où un type 16 ou 18 a été retrouvé) pour tous les types mesurés était de 70 %)[162].

Tableau 13 Efficacité des vaccins contre l'infection persistante (≥ 6 mois) dans la population VPH naïve[155, 157, 161-163]

Types de VPH	Bivalent (%)	IC 95 %	Quadrivalent (%)	IC 95 %
VPH-16	94,7	(91,8, 96,7)	95,5	(90,0, 98,4)
VPH-18	92,3	(86,5, 96,0)	95,8	(84,1, 99,5)
VPH-31	77,1	(67,2, 84,4)	46,2	(15,3, 66,5)
VPH-33	43,1	(19,3, 60,2)	28,7	(-45,1, 65,8)
VPH-45	79,0	(61,3, 89,4)	7,8	(-67,0, 49,3)
VPH-52	18,9	(3,2, 32,2)	18,4	(-20,6, 45,0)
VPH-58	-6,2	(-44,0, 21,6)	5,5	(-54,3, 42,2)
VPH-31/33/45/52/58	33,8	(24,5, 41,9)	25,1	(5,0, 41,0)
Tous les types de VPH testés non inclus dans le vaccin	19,0	(11,5, 25,9)	19,3	(0,4, 34,6)
Tous les types testés	ND	ND	44,0	(32,1, 53,9)

Tableau 14 Efficacité des vaccins contre les CIN2+ incluant les lésions avec VPH-16/18 dans la population VPH naïve[155, 157, 161-163]

Types de VPH	Bivalent (%)	IC 95 %	Quadrivalent (%)	IC 95 %
VPH-16	98,8	(93,2, 100)	100,0	(93,5, 100,0)
VPH-18	100	(79,9, 100)	100,0	(73,7, 100,0)
VPH-31	89,4	(65,5, 97,9)	70,0	(32,1, 88,2)
VPH-33	82,3	(53,4, 94,7)	24,0	(-71,2, 67,2)
VPH-45	100	(41,7, 100)	-51,9	(-1717,8, 82,6)
VPH-52	30,4	(-45,0, 67,5)	25,2	(-46,3, 62,5)
VPH-58	36,1	(-58,6, 75,6)	18,9	(-64,7, 60,7)
VPH-31/33/45/52/58	58,0	(34,8, 73,6)	32,5	(-0,3, 55,0)
Tous les types testés non inclus dans le vaccin	56,2	(37,2, 69,9)	32,5	(6,0, 51,9)
Tous les types testés	69,8	(57,8, 78,8)	51,0	(33,1, 64,4)

Tableau 15 Efficacité des vaccins contre les CIN2+ excluant les lésions sans VPH-16/18 dans la population VPH naïve[155, 157, 161-163]

Types de VPH	Bivalent (%)	IC 95 %	Quadrivalent (%)	IC 95 %
VPH-31	83,4	(43,3, 96,9)	57,4	(-2,0, 83,9)
VPH-33	76,3	(35,5, 93,0)	-21,6	(-214,2, 51,9)
VPH-45	100	(-429,7, 100)	NA	NA
VPH-52	-132,3	(-637,5, 16,2)	-1,3	(-111,0, 51,4)
VPH-58	-11,9	(-233,4, 61,7)	-15,8	(-156,3, 47,0)
VPH-31/33/45/52/58	NA	NA	9,1	(-39,5, 40,9)
Tous les types testés non inclus dans le vaccin	17,1	(-25,5, 45,4)	4,9	(-36,6, 33,9)
Tous les types testés	-	-	-	-

Dans une autre étude avec le vaccin bivalent chez des femmes de 15-25 ans, l'efficacité du vaccin dans la cohorte TVC naïve contre les CIN2/CIN3+ a été de 98-100 % sans différences entre les femmes de 15-17 et 18-25 ans[140, 159]. Cependant, dans la cohorte totale à l'étude (TVC), une tendance claire de diminution de l'efficacité contre les CIN2/CIN3+ a été observée chez les femmes plus âgées. Par exemple, l'efficacité contre les CIN2 a été de 44 % chez les 15-17 ans et de 23,5 % chez les 18-25 ans; contre le CIN3+, l'efficacité a été respectivement de 65,5 % et 33,1 %. Les auteurs mentionnent que cette diminution de l'efficacité avec l'âge pourrait être due à une proportion plus importante de femmes de 18-25 ans exposées aux virus au début de l'étude (30 % parmi les 18-25 ans versus 20 % parmi les 15-17 ans)[140, 159].

7.2.2 Efficacité contre les précurseurs et les cancers de la vulve (VIN) et du vagin (VaIN) pour les femmes de 15-26 ans

Pour le vaccin quadrivalent, l'efficacité contre les VIN/VaIN 2/3 reliés aux types 16 et 18 est de 95-97 % (IC 95 % : 82-100 %), selon la cohorte RMITT-2[93, 158].

L'efficacité du vaccin bivalent contre les VIN/VaIN a également été mesurée. Selon l'analyse à partir de la cohorte TVC-naïve, l'efficacité contre les VaIN1+ était de 82 % (IC95 % 17-98 %). Tous les autres résultats étaient non statistiquement significatifs[164]. Les analyses de l'efficacité du vaccin bivalent contre les VIN/VaIN n'étaient pas prévues *a priori* par le protocole de l'étude et ont été effectuées sur un plus petit échantillon de sujets, ce qui peut expliquer les résultats non statistiquement significatifs. Prenant en considération le fait que la majorité des VIN et VaIN sont dues aux VPH 16 et 18, il est biologiquement plausible que les deux vaccins protègent contre les VIN/VaIN.

7.2.3 Efficacité contre les condylomes chez les femmes de 16-26 ans

L'efficacité du vaccin quadrivalent contre les condylomes anogénitaux a été évaluée dans deux études randomisées, contrôlées par placebo. Au total, 17 599 femmes de 16-26 ans (âge moyen 20 ans) ayant eu en moyenne 2,1 partenaires sexuels durant leur vie (maximum 4 partenaires) ont participé à ces études. Dans la population naïve pour les types de VPH inclus dans le vaccin, l'efficacité contre les condylomes dus aux VPH-6 et VPH-11, quatre ans après la vaccination, a été estimée à environ 99 % et contre tous les condylomes à environ 83 %[93, 158, 165].

L'efficacité du vaccin bivalent contre les condylomes anogénitaux n'a pas été étudiée.

7.2.4 Efficacité chez les femmes plus âgées (> 24 ans)

L'efficacité à prévenir les lésions précancéreuses ou les lésions génitales a été démontrée chez les femmes de plus de 26 ans, tant pour le vaccin quadrivalent[140, 166] que pour le bivalent[167]. Il semble que l'efficacité des deux vaccins diminue lorsqu'ils sont administrés à un âge plus avancé[140, 159].

Dans une étude chez les femmes âgées de 24-45 ans, l'efficacité du vaccin quadrivalent a été estimée 4 ans après la vaccination contre les VPH. Dans la population per protocole, l'efficacité contre les infections persistantes, CIN ou lésions génitales externes dues aux virus inclus dans le vaccin était de 91,3 % chez les femmes de 24-34 ans et de 83,8 % chez les femmes de 35-45 ans. Spécifiquement, elle était de 100 %, contre les condylomes anogénitaux, de 89,6 % contre l'infection persistante, de 94,1 % contre tous les CIN et de 83,3 % contre les CIN2/3+[140]. Dans la population globale (*intention-to-treat population*), l'efficacité contre les infections persistantes, CIN ou lésions génitales externes dues aux virus inclus dans le vaccin était de 44,1 % et de 51,2 % chez les femmes de 24-34 ans et de 35-45 ans, respectivement.

Dans une autre étude randomisée, contrôlée par placebo, l'efficacité du vaccin bivalent chez les femmes de ≥ 26 ans a été étudiée. Dans la cohorte per protocole, une efficacité de 81,1 % contre les néoplasies intraépithéliales et les infections persistantes dues au types de

virus inclus dans le vaccin a été rapportée. Dans la même cohorte, l'efficacité du vaccin contre les CIN1+ était de 91,1 % chez les femmes séronégatives au début de l'étude et de 86,1 % chez toutes les femmes indépendamment de leur statut sérologique. L'efficacité du vaccin contre les infections persistantes avec les VPH-31 et VPH-45 à été respectivement de 79,1 % (IC 95 % 27,6-95,9 %) et de 76,9 % (IC 95 % 18,5-95,6 %)[167].

7.2.5 Efficacité chez des femmes exposées antérieurement aux VPH-16 et VPH-18

Une certaine efficacité à prévenir la survenue de lésions subséquentes a été démontrée chez des femmes exposées antérieurement aux VPH-16/18, et ce, pour les deux vaccins. Plus spécifiquement, cette efficacité a été mesurée chez les femmes de 16 à 26 ans séropositives (anticorps) et ADN négatives pour VPH-16/18, au moment du recrutement. Il faut bien noter le nombre très limité de cas et l'importance de la poursuite d'études qui confirmeront ou infirmeront ces données[168, 169].

Tableau 16 Efficacité des vaccins contre les VPH chez des femmes exposées antérieurement aux VPH-16/18

Efficacité	Quadrivalent	Bivalent
CIN 2+	100 % (0-100 %) 0/1 243 cas versus 4/1 283	89 % (11-100 %) 1/1 710 cas versus 9/1 777
Condylomes	100 % (40-100 %) 0/1 268 cas versus 7/1 301	ND

De plus, une certaine efficacité des deux vaccins contre les CIN2+ a été démontrée chez les femmes qui ont subi antérieurement une thérapie pour des pathologies cervicales reliées aux VPH[170-172].

7.2.6 Efficacité contre la récidive de condylomes et de la papillomatose respiratoire

Certaines études récentes montrent une possible diminution du risque de récidives de condylomes anogénitaux et de papillomatose respiratoire après la vaccination contre les VPH avec le vaccin quadrivalent pour des individus ayant eu une telle maladie[173, 174]. Si ces résultats se confirment dans des études plus robustes, il pourrait être envisageable d'utiliser le vaccin quadrivalent de façon ciblée pour diminuer le fardeau de ces maladies.

7.2.7 Données d'efficacité portant sur la fréquence d'utilisation de certaines procédures (test Pap, colposcopie, etc.)

L'efficacité des deux vaccins contre les anomalies cytologiques et les procédures qui s'en suivent a été démontrée.

Trois ans et demi après la vaccination avec le vaccin quadrivalent de femmes de 16-26 ans naïves pour l'ADN des virus contenus dans le vaccin et séronégatives pour les VPH contenus dans le vaccin, une réduction de 19,8 % dans le nombre des colposcopies et une réduction de 22 % du nombre d'excisions cervicales ont été observées[158].

Pour les quatre ans suivant la vaccination avec le vaccin bivalent, des femmes âgées de 15-25 ans naïves pour l'ADN et séronégatives pour les virus contenus dans le vaccin, une réduction de 29 % dans le nombre des colposcopies et une réduction de 33,2 % du nombre d'excisions cervicales ont été rapportées[140, 159].

Cependant, en raison des devis différents, il est difficile de comparer les résultats obtenus dans ces deux études. Également, en raison du devis expérimental des deux études ci-dessus mentionnées qui appliquaient un protocole de dépistage, d'investigation et de traitement différent des protocoles en vigueur au Québec et au Canada, l'impact observé ne devrait pas être extrapolé à la population générale de femmes du même âge.

7.3 EFFICACITÉ CHEZ LES HOMMES

À notre connaissance, il n'existe aucune donnée d'efficacité chez les garçons de moins de 15 ans.

7.3.1 Efficacité contre les condylomes, lésions cancéreuses et précancéreuses péniennes(PIN)/périnéales/périanales chez les hommes de 16-26 ans

L'efficacité du vaccin quadrivalent contre les infections et les maladies dues aux VPH a été estimée dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, auprès de 4 065 hommes de 16-26 ans. Dans la population per protocole avec un suivi de près de trois ans après le début de la vaccination, l'efficacité contre les lésions externes était de 90,4 % contre les types inclus dans le vaccin et de 83,8 % contre tous les types mesurés. Dans la population totale à l'étude (*intention-to-treat population*), cette efficacité était de 65,5 % et 60,2 %, respectivement. Dans la cohorte per protocole, l'efficacité spécifique contre les condylomes anogénitaux dus aux VPH inclus dans le vaccin a été de 89,4 %. Dû au petit nombre de cas de PIN, l'efficacité observée n'était pas statistiquement significative[175, 176].

Dans une sous-étude, l'efficacité du vaccin quadrivalent chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HARSAH) a été évaluée. L'efficacité du vaccin contre les infections anales persistantes dues aux VPH inclus dans le vaccin était de 94,9 % dans la cohorte per protocole et de 59,4 % dans la cohorte totale à l'étude (*intention-to-treat population*). L'efficacité du vaccin contre les néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grades 2 et 3 dues aux VPH inclus dans le vaccin était de 74,9 % dans la cohorte per protocole et de 54,2 % dans la cohorte totale à l'étude. Cependant, il est à noter qu'en raison du fait qu'il y avait peu de néoplasies anales, les intervalles de confiance étaient très larges. Les auteurs mentionnent aussi que les participants à cette sous-étude devaient avoir eu au maximum cinq partenaires sexuels et que les résultats de l'étude pouvaient ne pas être généralisables à la population générale de HARSAH du même âge. Cependant, les résultats de cette étude sont encourageants et devraient être similaires pour les garçons qui ne sont pas encore ou très peu sexuellement actifs[177].

7.4 EFFICACITÉ DES VACCINS VPH À L'ÉCHELLE D'UNE POPULATION

En Australie, le vaccin quadrivalent a été offert durant la période mi-2007 à fin 2009 à toutes les filles de 12-18 ans et aux femmes âgées de 26 ans ou moins. Après cette période, seulement les filles de 12-13 ans ont eu accès gratuitement au vaccin. Depuis 2007, le vaccin quadrivalent est homologué en Australie pour les garçons et les hommes, mais il n'était pas inclus au programme de gratuité avant 2012. En 2009, 65,1 % des femmes résidentes de l'Australie qui étaient éligibles pour la vaccination gratuite auraient reçu le vaccin contre les VPH. Les résultats de trois évaluations de l'impact du programme de vaccination contre les condylomes ont été publiés[178-180].

La plus récente évaluation, basée sur les résultats provenant d'une clinique spécialisée dans le traitement des maladies sexuellement transmissibles, montre que durant la période 2004-2007, la proportion de patients avec des condylomes anogénitaux était en croissance ou stable dans tous les groupes d'âge. Après l'implantation du programme de vaccination, une décroissance dans la proportion des patients avec condylomes a été observée. En effet, la comparaison de deux périodes de 12 mois 2010-2011 et 2007-2008 a montré que, parmi les femmes de moins de 21 ans, la proportion de celles qui avaient des condylomes a diminué de 18,7 % à 1,9 %. Parmi les hommes hétérosexuels du même âge, une diminution de 22,9 % à 2,9 % a été observée. Pour la même période, il n'y avait pas eu de diminution importante chez les femmes et hommes âgés de 30 et plus. Les auteurs concluent que quatre ans après le début du programme, le taux de reproduction[14] des condylomes était inférieur à un[180].

Dans une autre publication, la prévalence des condylomes avant et après l'implantation du programme de vaccination a été estimée parmi 112 083 nouveaux patients qui consultaient pour des soins médicaux dans des cliniques pour maladies sexuellement transmissibles. Avant la vaccination, 9 % des patients qui consultaient avaient des condylomes. Trois ans après l'implantation du programme, une diminution de 59 % dans la fréquence des diagnostics de condylomes anogénitaux a été observée chez les femmes couvertes par la vaccination gratuite; dans le même groupe d'âge, une diminution de 28 % a été observée chez les hommes hétérosexuels. Il n'y avait pas de diminution importante parmi les femmes âgées de plus de 26 ans au début du programme de vaccination et les HARSAH[179].

Les résultats de la première évaluation effectuée en 2008 ont montré la même tendance[178].

Les données australiennes montrent que le vaccin quadrivalent a le potentiel de diminuer la fréquence des condylomes rapidement après l'implantation du programme. Cependant, il faut mentionner que le statut vaccinal individuel des patients n'était pas connu dans les trois évaluations mentionnées ci-dessus. De plus, la généralisation des résultats doit être faite avec prudence, puisque les évaluations ont été effectuées de façon écologique et exclusivement auprès de patients qui consultaient pour une maladie sexuellement transmissible.

[14] Nombre moyen de personnes infectées dans une population susceptible par un sujet malade durant sa phase infectieuse.

7.5 EFFICACITÉ D'UN CALENDRIER À UNE OU DEUX DOSES

L'efficacité d'un calendrier à une, deux ou trois doses du vaccin bivalent a été mesurée environ 4 ans après la vaccination. Au total, 5 967 femmes de 18-25 ans ont été initialement randomisées pour recevoir le vaccin bivalent contre les VPH ou le vaccin contrôle. Parmi ces femmes, 802 avaient reçu deux doses et 384 avaient reçu une seule dose du vaccin. L'incidence des infections persistantes qui ont duré un an ou plus était indépendante du nombre de doses de vaccins reçues. En effet, l'efficacité d'une dose, deux doses et trois doses du vaccin bivalent contre les infections persistantes dues aux VPH-16 et VPH-18 a été respectivement de 100 % (IC 95 66,5-100 %), 84,1 % (IC 95 % 50,2-96,3 %) et 80,9 % (IC 95% 71,1-87,7 %)[181].

Les auteurs mentionnent que l'évaluation de l'efficacité d'une seule dose du vaccin est importante, qu'il ne faut pas nécessairement extrapoler ces données costaricaines pour un autre vaccin contre les VPH et que la durée de la protection et le niveau de l'immunité croisée devraient être étudiés davantage. Ils soulignent aussi que les preuves en provenance des études d'immunogénicité soutiennent les résultats qu'ils ont observés. Basés sur les résultats observés, les auteurs concluent qu'un programme à deux doses qui couvre plus de femmes pourrait réduire plus de cas de cancer de col de l'utérus qu'un programme à trois doses qui utilise au total une même quantité de doses du vaccin, mais rejoint moins de femmes. Ils mentionnent aussi que les données de surveillance en provenance des régions où un calendrier allongé est utilisé (Québec et Mexique) pourraient servir pour le monitorage de l'efficacité d'un calendrier à moins de trois doses du vaccin.

À notre connaissance, il n'y a pas de données publiées sur l'efficacité d'un calendrier avec un nombre réduit des doses du vaccin quadrivalent.

7.6 PROTECTION CROISÉE ET EFFICACITÉ CONTRE LES TYPES NON INCLUS DANS LES VACCINS

Les données détaillées par type de VPH ont été présentées dans les sections précédentes. Une protection croisée a été démontrée pour les deux vaccins et elle semble plus élevée après la vaccination avec le vaccin bivalent qu'avec le vaccin quadrivalent. Toutefois, les comparaisons directes sont difficiles, puisque les études n'étaient pas conçues *a priori* pour la mesurer. Des calculs de standardisation de l'efficacité d'un essai clinique avec la cohorte ayant reçu les placebos utilisés pour les études de l'autre vaccin ont été réalisés : les différences ne s'expliqueraient pas uniquement par les différences entre les cohortes (et pays où les études ont été réalisées[161]).

De plus, dans une étude sur 9 ans effectuée avec le vaccin bivalent au Brésil, l'efficacité contre les types inclus dans le vaccin (16 et 18) était maintenue sur toute la période. Par contre, cette étude n'a pas démontré d'efficacité contre les types non inclus dans le vaccin, ce qui est différent des résultats observés dans l'étude d'efficacité principale du vaccin bivalent[162]. Il est à noter que le nombre de sujets dans cette étude brésilienne était petit et le nombre de CIN1+ dues à un type donné de VPH variait de 0 à 4 dans le groupe vacciné et de 0 à 6 dans le groupe placebo[182].

Certains auteurs estiment également que le VPH de type 16 pourrait progresser plus rapidement vers les CIN3+[3, 183, 184]. Les lésions notées lors des premières années de suivi pourraient être davantage liées au type 16, augmentant la probabilité de démontrer une efficacité vaccinale élevée contre tous les types de VPH. Par contre, plus la durée du suivi serait longue, plus les lésions pourraient être attribuables à d'autres types et l'efficacité contre tous les types pourrait être plus faible.

Il pourrait y avoir un potentiel d'erreur de classification plus grand, lorsque l'efficacité par des types non inclus dans les vaccins contre les lésions (ex. : CIN2+) est calculée, car la lésion est généralement attribuée à un seul type de VPH. Il pourrait alors y avoir une surestimation de l'efficacité de la protection croisée en cas de co-infection. Cette problématique est moins présente lorsque l'efficacité contre les infections persistantes est mesurée. De plus, la durée et la robustesse de la protection croisée ne sont pas connues, comme c'est le cas également pour la durée et la robustesse de la protection des types inclus dans les vaccins. L'impact clinique de la protection croisée reste à étudier davantage.

8 SÉCURITÉ DES VACCINS

Les deux vaccins sont bien tolérés. Les réactions au point d'injection les plus souvent observées sont : la douleur au lieu d'injection, l'œdème, l'érythème et le prurit. Les symptômes généraux les plus souvent observés sont : la fatigue, les maux de tête et les myalgies. Dans les essais cliniques, l'apparition de troubles auto-immuns était très rare et comparable entre les personnes vaccinées et celles ayant reçu le placebo. Il n'y avait pas d'augmentation des réactions locales ou des symptômes généraux avec le nombre de doses de vaccins administrées. Durant les 30 jours suivant la vaccination, moins de symptômes ont été déclarés chez les 10-14 ans que chez les 15-25 ans[93, 94].

Dans les études cliniques avec le vaccin bivalent, une proportion plus élevée de participantes a rapporté des effets indésirables au point d'injection que dans les études avec le vaccin quadrivalent (douleur au lieu d'injection 91,8 % versus 81,5 %). Cependant, il faut mentionner que dans le cas des deux vaccins, plus de 90 % des effets indésirables au point d'injection ont été considérés comme légers ou modérés par les individus vaccinés. Généralement, la fréquence des symptômes généraux après l'administration des deux vaccins a été semblable[93, 94]. Cependant, dans l'étude de comparaison directe des deux vaccins, une proportion plus élevée de sujets vaccinés avec le vaccin bivalent a rapporté de la fatigue (49,8 % versus 39,8 %) et des myalgies (27,6 % versus 19,6 %). Il faut mentionner qu'aucune différence n'a été observée pour les symptômes considérés graves[142].

Dans l'étude québécoise, 59-61 % des filles de 9-10 ans ont déclaré une réaction locale et 44-45 % au moins un symptôme général après la vaccination avec le vaccin quadrivalent. La douleur au lieu d'injection était la réaction locale la plus souvent rapportée (56-58 %). La fatigue (23-26 %) et les maux de tête (23 %) étaient les symptômes généraux les plus souvent rapportés. Plus de 98 % des réactions locales et des symptômes généraux étaient considérés légers ou modérés. Toutes les réactions locales et les symptômes généraux déclarés se sont résolus sans intervention médicale. Plus de 95 % des réactions locales et 99 % des symptômes généraux ont persisté moins de 4 jours[152, 185]. Une équipe a également révisé les données internationales publiées et non publiées[186] sur le sécurité des deux vaccins, après leur mise en marché. Ils concluent leur article en mentionnant que les données disponibles montrent que les deux vaccins sont sécuritaires et que la majorité des réactions indésirables pouvant survenir après la vaccination sont des réactions locales au site d'injection.

9 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH

Cette section présente une mise à jour des publications portant sur les connaissances, attitudes et pratiques (CAP) en lien avec la vaccination contre les VPH depuis 2007. Les enquêtes réalisées auprès de la population ou des professionnels de la santé au Canada ou dans le monde occidental sont décrites brièvement. Lorsque disponibles, les données provenant du Québec ou du Canada sont présentées de manière plus approfondie.

Les publications citées dans cette section réfèrent à des études réalisées avec des méthodologies différentes, des questionnaires et des modes de recrutement variés, des taux de réponse souvent faibles, des sources de financement venant parfois des fabricants des vaccins[187]. La prudence est donc requise dans l'interprétation des résultats.

9.1 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH CHEZ LES PARENTS

Dans des pays similaires au Canada, les études réalisées auprès de jeunes femmes de moins de 18 ans (ou chez leurs parents)[188-191] montrent que l'acceptabilité du vaccin demeure généralement élevée. Cela est particulièrement vrai lorsque le vaccin est offert gratuitement et en milieu scolaire.

Au Canada, des données provenant d'une enquête téléphonique réalisée en 2007 indiquaient que les parents étaient largement favorables à la vaccination de leur fille[192]. Près de 74 % des parents interrogés avaient l'intention de faire vacciner leur fille, et cette proportion montait à 77,5 % chez les parents québécois.

Une enquête récente réalisée au Québec avait pour but d'identifier les déterminants de la vaccination contre les VPH auprès de 1 318 adolescentes de 14 à 18 ans et de 1 319 parents[193]. Dans cette étude, 78 % des adolescentes avaient reçu au moins une dose du vaccin contre les VPH. L'encouragement des professionnels du milieu scolaire et des parents, l'accord d'au moins un des deux parents, le fait d'habiter une région où le programme VPH scolaire était élargi, une connaissance adéquate des VPH et de la vaccination, l'habitude de vaccination et les bénéfices perçus de la vaccination ont joué un rôle positif chez les participantes vaccinées. Parmi les parents ayant participé à cette étude, 76 % ont dit que leur fille était vaccinée contre les VPH. Pour ces derniers, les déterminants de la vaccination contre les VPH de leur fille étaient le fait d'être en faveur de la vaccination, d'avoir des attitudes et croyances favorables à l'égard de la vaccination en général, d'avoir reçu la recommandation favorable d'un professionnel de la santé, d'habiter une région où le programme VPH scolaire était élargi, d'une scolarité plus faible de leur fille, ou d'anticiper un regret si leur fille n'était pas vaccinée[193].

Une étude réalisée en 2008-09 au Nunavik[194, 195] présente des informations intéressantes sur les connaissances et attitudes de 175 femmes inuits du Québec. Seulement la moitié des femmes interrogées avait entendu parler du cancer du col de l'utérus et 23 % du VPH. Malgré cette faible sensibilisation, 72 % des participantes accepteraient de faire vacciner leur enfant contre les VPH.

Enfin, les estimés de couverture vaccinale de 81 % en 4e année du primaire et de 80 % en troisième secondaire obtenus au Québec en 2008-2009[196], lors de la première année du programme de vaccination scolaire, étaient encourageants et démontraient une bonne acceptabilité de la vaccination des jeunes filles contre les VPH dans la population générale. Cependant, il y a eu une baisse de ces taux en 2009-2010 : dans les deux groupes, on a mesuré une couverture vaccinale de 76 %. En 2010-2011, les taux de couverture vaccinale sont demeurés dans le même ordre de grandeur, soit 78 % en 4e année du primaire et 77 % en troisième secondaire. Les estimés de couverture vaccinale variaient beaucoup selon les différentes régions du Québec. Pour l'année 2010-2011, les taux de couverture vaccinale allaient de 66 % à 96 % selon les régions.

9.2 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH CHEZ LES FEMMES DE 18 À 26 ANS

Bien que les vaccins contre les VPH soient homologués pour les femmes âgées de 9 à 26 ans (le quadrivalent l'est jusqu'à l'âge de 45 ans depuis 2011), les études psychosociales se sont surtout intéressées à décrire l'acceptabilité des vaccins pour les jeunes filles de moins de 18 ans.

Au niveau international, une vingtaine d'études récentes portant sur les CAP de femmes de plus de 18 ans relativement à la vaccination contre les VPH ont été réalisées dans des pays occidentaux, dont quatre au Canada. Ces publications sont résumées dans le tableau A1 à l'annexe 2. Ces études montrent une grande différence entre l'intention de recevoir le vaccin et le statut vaccinal des participantes. La recommandation du médecin, la norme sociale et le jeune âge sont fortement associés à la vaccination ou à l'intention de recevoir le vaccin. Le coût est la principale barrière identifiée.

Au Canada, une étude réalisée auprès d'une centaine de mères recrutées dans une clinique de l'Ontario[197] a montré que l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH était élevée, tant pour les garçons que pour les filles. Toutefois, une faible proportion des participantes avaient l'intention d'être elles-mêmes vaccinées. Une autre enquête[198] a été réalisée auprès de 400 étudiantes de l'Université de Saskatchewan. Les résultats indiquaient que, si le vaccin était offert gratuitement, 60 % accepteraient de le recevoir, 31 % seraient indécises et 8 % refuseraient. Les barrières les plus importantes étaient le coût du vaccin et la crainte des effets secondaires.

Au Québec, trois études récentes ont décrit l'acceptabilité de la vaccination chez les femmes de plus de 18 ans. Une enquête postale a été réalisée en 2009 auprès d'un échantillon représentatif de 2 400 femmes de 24 ans[199]. Seulement 5 % des 1 347 participantes avaient reçu le vaccin contre les VPH. Ces jeunes femmes se percevaient peu vulnérables face aux infections VPH et se disaient insatisfaites de l'information reçue sur ce sujet.

Une autre enquête réalisée par Internet en 2009[200] a permis de décrire l'opinion de 1 005 femmes âgées de 18 à 30 ans. Les résultats indiquaient que seulement 5 % avaient été vaccinées. Parmi celles ayant entendu parler du VPH et du vaccin et qui n'étaient pas vaccinées, 31 % avaient l'intention de recevoir le vaccin contre les VPH, s'il leur était offert gratuitement. Le fait d'avoir passé un test de Pap récemment était associé à une intention

plus élevée de recevoir le vaccin. De faibles connaissances et un âge plus élevé étaient associés à une intention négative.

Enfin, une étude[201] a été réalisée par Internet auprès d'étudiantes (âge moyen : 20 ans) de l'Université McGill n'ayant pas l'intention de recevoir le vaccin contre les VPH (n = 223), ayant l'intention de recevoir le vaccin (n = 102) ou ayant reçu le vaccin (n = 122). Dans cette étude, les principaux facteurs associés à l'intention de recevoir ou non le vaccin étaient : la perception de conséquences négatives du vaccin sur la santé, la recommandation d'un professionnel de la santé, l'attitude positive à l'égard du vaccin et la norme subjective. Les facteurs associés à la vaccination contre les VPH étaient : la recommandation d'un professionnel de la santé, la norme subjective et la perception de la vulnérabilité aux VPH.

9.3 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH CHEZ LES GARÇONS ET LES HOMMES

D'abord, à notre connaissance, aucune donnée n'a été publiée concernant la couverture vaccinale contre les VPH chez les garçons et les hommes au Canada. Aux États-Unis, on estime que moins de 2 % des garçons âgés entre 13 et 17 ans ont été vaccinés contre les VPH[202].

Dans une revue de littérature, une vingtaine d'articles publiés entre 2000 et 2009 sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH pour les garçons et les jeunes hommes ont été recensés[203]. Ces études avaient été réalisées auprès de trois types de répondants : les parents de jeunes garçons (moins de 18 ans), les hommes de plus de 18 ans et les professionnels de la santé.

9.3.1 Études chez les parents de jeunes garçons de moins de 18 ans

Dans cette revue de littérature, les onze études réalisées auprès de parents[197, 204-213] montraient une acceptabilité généralement assez élevée de la vaccination des jeunes garçons (entre 59 et 100 %). Les parents préféraient un vaccin qui prévenait à la fois les condylomes et les cancers du col utérin. Dans les études où les parents avaient un garçon et une fille, il y avait une légère préférence à vacciner les filles, en particulier lorsque le vaccin était payant. Les résultats d'une étude d'envergure nationale[208] réalisée auprès de parents canadiens sont également recensés dans cette revue de la littérature. Parmi les 1 381 parents de garçons interrogés, 68 % avaient l'intention de faire vacciner leur fils contre les VPH. En comparaison, 74 % des parents avaient l'intention de faire vacciner leur fille. Des attitudes favorables à la vaccination en général, la recommandation du professionnel de la santé et la croyance que le fait d'être vacciné aura peu d'influence sur le comportement sexuel avaient été identifiées comme des déterminants de la vaccination.

La recension des articles publiés depuis cette revue de littérature[203] a permis d'identifier cinq autres études réalisées chez les parents de jeunes garçons. Une grande proportion de répondants était favorable à la vaccination de leurs garçons, mais cette proportion était généralement moins élevée que pour la vaccination de leurs filles. La gratuité du vaccin influençait l'opinion des parents. Le tableau A2 à l'annexe 3 résume ces articles.

9.3.2 Études chez les hommes de plus de 18 ans

La revue de littérature de Liddon[203] compare six études[214-219] réalisées auprès de la population masculine de plus de 18 ans. L'acceptabilité du vaccin était généralement assez élevée et la proportion des hommes ayant l'intention de le recevoir variait entre 33 et 78 %. La préférence était donnée à un vaccin qui prévenait à la fois les condylomes et les cancers du col de l'utérus, plutôt qu'à un vaccin prévenant seulement les cancers du col chez leurs partenaires. L'intention de recevoir le vaccin était généralement plus élevée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. L'intention plus élevée était associée au plus grand nombre de partenaires sexuels, aux meilleures connaissances sur les VPH, à la norme subjective et aux attitudes généralement positives face à la vaccination.

Depuis la publication de cette revue de la littérature[203], d'autres articles portant sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH chez les hommes ont été recensés. Les données présentées dans la majorité de ces articles ont été recueillies auprès d'échantillons de convenance, peu représentatifs de la population générale. Trois de ces publications réfèrent à la même enquête réalisée auprès d'hommes de plus de 18 ans[220-222]. L'intention de recevoir le vaccin était très variable. Chez les hommes hétérosexuels, entre 5 % et 37 % accepteraient le vaccin. L'intention était plus élevée chez les homosexuels et les bisexuels (73 %). Une publication[223] présentait les raisons pour lesquelles des hommes homosexuels avaient accepté ou non l'offre du vaccin contre les VPH dans une clinique. Plus du tiers avaient refusé, la cause principale étant le coût du vaccin. Un autre article[224] rapporte des résultats obtenus auprès d'hommes qui participaient à une étude sur la prévention du VPH; l'intention de recevoir le vaccin était de 94 % chez ces répondants très sensibilisés. Des publications récentes[225-229] font état d'études réalisées auprès de jeunes hommes recrutés, pour la majorité, dans des établissements universitaires. L'intention de recevoir le vaccin variait de 36 à 79 % et était positivement associée à des attitudes favorables et à certaines pratiques sexuelles, en particulier le sexe oral[229]. Le coût du vaccin et des inquiétudes sur les effets à long terme du vaccin constituaient les principales barrières.

Le tableau A3 à l'annexe 4 résume ces articles sur l'acceptabilité du vaccin contre les VPH chez les hommes adultes, non inclus dans la revue de littérature de Liddon[203].

9.4 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH CHEZ LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ, POUR LES FEMMES DE 18-26 ANS ET POUR LES GARÇONS

Liddon[203] a recensé six études portant sur les attitudes des professionnels de la santé relativement au vaccin contre les VPH. Trois[230-232] des quatre études américaines font part d'enquêtes auprès de pédiatres; la 4e[233] a été réalisée auprès de médecins de famille. Les répondants ont exprimé trois préférences : un vaccin prévenant à la fois les condylomes et le cancer du col utérin, l'administration à un âge plus avancé (> 16 ans en général) et une légère préférence pour la vaccination des filles plutôt que des garçons. L'intention de recommander le vaccin pour les garçons variait de 37 à 92 % selon l'âge d'administration et selon les études, alors que pour les filles, la variation allait de 46 % à 98 %. Une étude auprès de pédiatres italiens[234] rapportait une préférence pour une vaccination offerte aux filles et aux garçons. La 6e étude recensée par Liddon est celle réalisée auprès des

infirmières du Québec[235] en complément à celle faite auprès des médecins canadiens en 2006[236]. Dans ces enquêtes, la proportion de répondants en accord avec la vaccination des filles était toujours supérieure à celle des garçons, et ce, pour toutes les catégories de professionnels de la santé interrogés (infirmières, omnipraticiens, pédiatres ou obstétriciens-gynécologues). Les résultats de ces enquêtes réalisées entre 2006 et 2009 indiquaient que les professionnels de la santé québécois préféraient administrer les vaccins contre les VPH avant le début des relations sexuelles et qu'ils recommandaient plus fortement la vaccination des filles que celle des garçons.

Quelques articles traitant de l'opinion des professionnels de la santé sur la vaccination des femmes de 18-26 ans ou sur la vaccination des hommes ont été recensés après la publication de la revue de la littérature de Liddon. Ces articles sont résumés dans le tableau A4 à l'annexe 5.

L'expérience de l'Australie est intéressante puisque ce pays a offert gratuitement la vaccination contre les VPH à toutes les femmes de 12 à 26 ans en 2007 et 2008. Une enquête réalisée en 2009 auprès de 836 gynécologues australiens[237] a montré que 94 % des répondants recommandaient la vaccination aux femmes de 19 à 26 ans. Une grande proportion des répondants recommanderaient aussi le vaccin pour les femmes de 27 à 45 ans (67 % en accord) et pour celles de plus de 45 ans (20 % en accord). Les médecins affirmant avoir moins de connaissances sur les VPH étaient moins nombreux à recommander la vaccination dans tous les groupes d'âge.

Une étude américaine[238] a été réalisée auprès de plus de 1 000 médecins (pédiatres et médecins de famille), afin de mesurer l'acceptabilité de la vaccination des hommes et des garçons. Les résultats de cette étude indiquent que la plupart des médecins recommanderaient la vaccination des garçons, mais dans une proportion un peu plus faible que pour les filles. Par exemple, 70 % recommanderaient la vaccination des filles de 11-12 ans, en comparaison avec 64 % pour les garçons du même âge. Les médecins interrogés étaient également plus favorables à la vaccination donnée à un âge plus avancé, de préférence entre 13 et 18 ans. Les bénéfices perçus de la vaccination des garçons étaient la prévention du cancer du col utérin chez les partenaires féminines (96 % en accord), la prévention de l'infection au VPH chez les femmes (94 % en accord), la prévention des condylomes (89 % en accord) et la prévention des cancers de l'anus et du pénis chez les hommes (83 %).

Une publication américaine récente[239] présentait la priorisation de la clientèle par les médecins lors de la recommandation du vaccin contre les VPH. Les médecins interrogés avaient tendance à juger que le vaccin était moins prioritaire pour les femmes mariées ou ayant une relation monogame stable. Ceci va à l'encontre de la recommandation universelle de l'Advisory Committee on Immunization Practices (l'ACIP) de vacciner toutes les femmes de 11 à 26 ans, sans tenir compte de leur statut matrimonial[240].

9.5 ENQUÊTE SUR L'OPINION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ DU QUÉBEC SUR LE PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH

Au Québec, dans le cadre des travaux ayant mené au présent avis, un sondage Internet et postal a été réalisé à l'automne 2010 auprès d'omnipraticiens (n = 1 000), de pédiatres (n = 577), d'obstétriciens-gynécologues (n = 469), d'infirmières (n = 1 000) et de professionnels de la santé publique (directeurs nationaux de santé publique (TCNSP), coordonnateurs en maladies infectieuses (TCNMI) et membres du groupe des responsables en immunisation; n = 54).

Le questionnaire visait principalement à connaître l'opinion de ces professionnels par rapport à la vaccination contre les VPH, notamment chez les garçons (9-18 ans), les hommes de 18 à 26 ans et les femmes de 18 à 26 ans. Le questionnaire comprenait 5 questions sur les caractéristiques démographiques et professionnelles des participants et 12 questions sur les VPH et sa prévention par la vaccination. Pour la majorité des questions, une échelle de Likert à 6 niveaux était utilisée (3 niveaux d'accord, 3 niveaux de désaccord). Quelques phrases d'introduction sur l'homologation du vaccin et sur le programme de vaccination gratuit étaient incluses dans le questionnaire (essentiellement un rappel des dates), ainsi que sur les différents VPH et les maladies associées (condylomes, cancer du col de l'utérus, autres cancers reliés aux VPH).

- Les taux de réponse de cette enquête sont relativement faibles (20 % pour les infirmières, et les omnipraticiens, 24 % pour les obstétriciens-gynécologues), excepté pour les pédiatres (48 %) et les professionnels de santé publique (67 %).

De façon générale, les participants considéraient leurs connaissances sur les VPH comme suffisantes (figure 7). Toutefois, une plus faible proportion d'infirmières considéraient leurs connaissances comme satisfaisantes pour leur pratique vis-à-vis du vaccin contre les VPH (40 % fortement en accord ou en accord), alors que près de 95 % des obstétriciens-gynécologues étaient fortement en accord avec cet énoncé ($p < 0,0001$). L'auto-évaluation des connaissances par les différents professionnels de santé n'était pas reliée aux caractéristiques telles que le nombre d'années de pratique, le lieu de travail et le nombre de vaccins distribués par mois sur le lieu de travail. La plupart des participants disaient également recommander le vaccin contre les VPH à leurs patients, parmi ceux pour lesquels cette pratique s'applique (figure 8). En effet, 40 % des professionnels de santé publique, 31 % des infirmières, 10 % des omnipraticiens et 6 % des pédiatres ont indiqué ne pas être concernés par cette question.

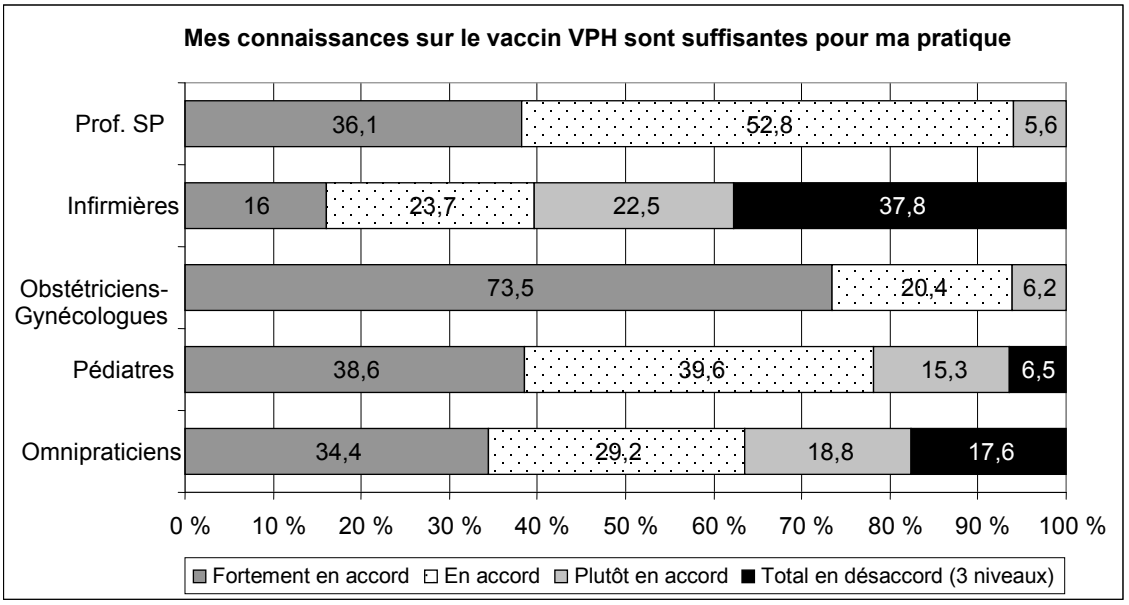

Figure 7 Connaissances sur le vaccin contre les VPH selon le type de professionnels

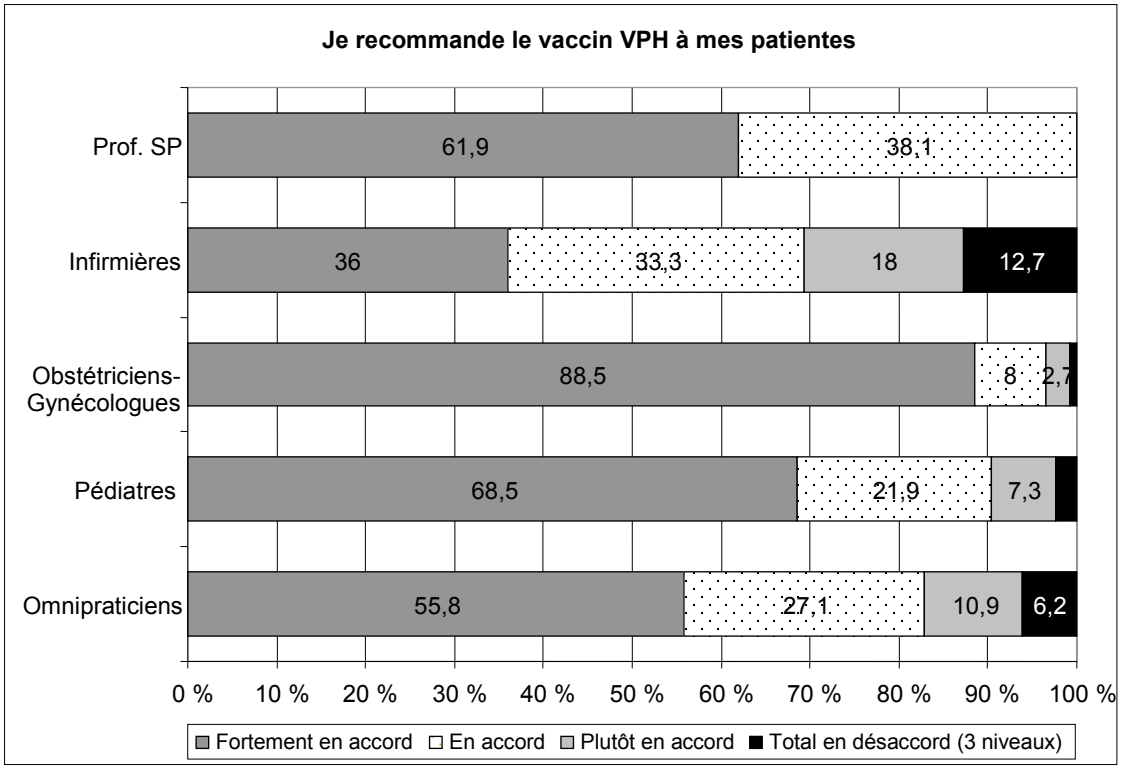

Figure 8 Recommandations du vaccin contre les VPH aux patientes par type de professionnels

Par ailleurs, les perceptions de la fréquence, de la gravité et du fardeau des différentes maladies attribuables aux VPH sont présentées au tableau 17. De façon générale, les cancers du col de l'utérus étaient perçus comme plus graves et ayant un plus grand fardeau

pour le système de santé que les condylomes et les autres cancers reliés aux VPH. Toutefois, en ce qui a trait à la qualité de vie des personnes atteintes, les trois conditions étaient jugées comme ayant un impact négatif important. Les divergences observées entre les professionnels de santé étaient significatives à un niveau global, néanmoins, les tests de comparaisons deux à deux n'ont pas permis de mettre en évidence une catégorie de professionnels comme différente des autres.

Tableau 17 Perceptions de la fréquence, de la gravité et du fardeau des différentes maladies attribuables aux VPH

Les maladies attribuables aux VPH suivantes sont importantes en ce qui a trait à leur… % en accord + fortement en accord (% fortement en accord)	**Omnis**	**Pédiatres**	**Obs-Gyn**	**Inf.**	**Prof. SP**	**Tous**
Fréquence	n = 140	n = 254	n = 110	n = 148	n = 34	n = 686
Condylomes anogénitaux	80,1 (42,6)	69,3 (23,7)	87,5 (58,0)	58,8 (27,0)	94,1 (50,0)	73,4 (35,1)
Cancer du col de l'utérus	66,9 (17,0)	70,7 (34,2)	67,0 (33,0)	66,9 (27,2)	44,1 (14,7)	64,2 (28,1)
Autres cancers reliés aux VPH (ex. : anus)	20,0 (4,3)	32,3 (9,1)	34,5 (8,2)	41,9 (8,1)	23,5 (5,9)	31,8 (7,6)
Gravité	n = 142	n = 251	n = 110	n = 147	n = 34	n = 684
Condylomes anogénitaux	22,5 (4,9)	35,7 (6,0)	33,6 (15,5)	47,6 (6,8)	17,7 (2,9)	34,3 (7,3)
Cancer du col de l'utérus	88,7 (57,8)	90,2 (62,5)	98,2 (82,7)	83,9 (52,4)	91,2 (55,9)	89,9 (62,2)
Autres cancers reliés aux VPH (ex. : anus)	73,8 (39,4)	70,5 (39,0)	80,9 (50,0)	69,4 (32,0)	82,4 (52,9)	73,1 (40,1)
Fardeau pour le système de santé	n = 142	n = 249	n = 111	n = 147	n = 34	n = 685
Condylomes anogénitaux	46,5 (19,7)	53,2 (13,8)	73,0 (38,7)	49,0 (17,0)	70,6 (23,5)	54,9 (20,2)
Cancer du col de l'utérus	78,2 (40,9)	86,2 (49,0)	84,8 (53,6)	71,8 (35,6)	79,4 (47,1)	80,9 (45,1)
Autres cancers reliés aux VPH (ex. : anus)	52,1 (21,8)	59,8 (34,1)	58,0 (28,6)	60,1 (26,4)	55,9 (29,4)	57,8 (24,8)
Impact négatif sur la qualité de vie des personnes atteintes	n = 141	n = 249	n = 112	n = 145	n = 34	n = 685
Condylomes anogénitaux	80,3 (47,9)	80,6 (44,4)	88,4 (58,0)	69,8 (30,2)	85,3 (44,1)	79,7 (44,3)
Cancer du col de l'utérus	89,2 (59,2)	93,7 (71,9)	100 (83,0)	84,0 (52,7)	100 (61,8)	92,1 (66,4)
Autres cancers reliés aux VPH (ex. : anus)	87,9 (56,0)	89,2 (62,7)	94,6 (75,0)	80,0 (50,3)	100 (64,7)	88,4 (60,8)

Ces quatre critères (fréquence, gravité, fardeau pour le système de santé et impact négatif sur la qualité de vie) ont été analysés avec un score. Les valeurs suivantes ont été attribuées aux différents choix de réponses :

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt en accord	En accord	Fortement en accord
-3	-2	-1	1	2	3

Pour chaque maladie reliée aux VPH (CC : cancer du col de l'utérus, AC : autres cancers reliés aux VPH et CA : condylomes anogénitaux), la somme des réponses pour les 4 critères (fréquence, gravité, fardeau pour le système de santé et impact négatif sur la qualité de vie) a été faite (score total obtenu). Un score, sous forme de pourcentage, a été établi pour chaque maladie de la manière suivante :

$$\% = \frac{\text{score total de la maladie pour les 4 critères}}{\text{score total des 3 maladies pour les 4 critères}} \text{ X } 100$$

Par groupe de professionnels, les résultats suivants ont été obtenus (CC : cancer du col de l'utérus, AC : autres cancers reliés aux VPH et CA : condylomes anogénitaux) :

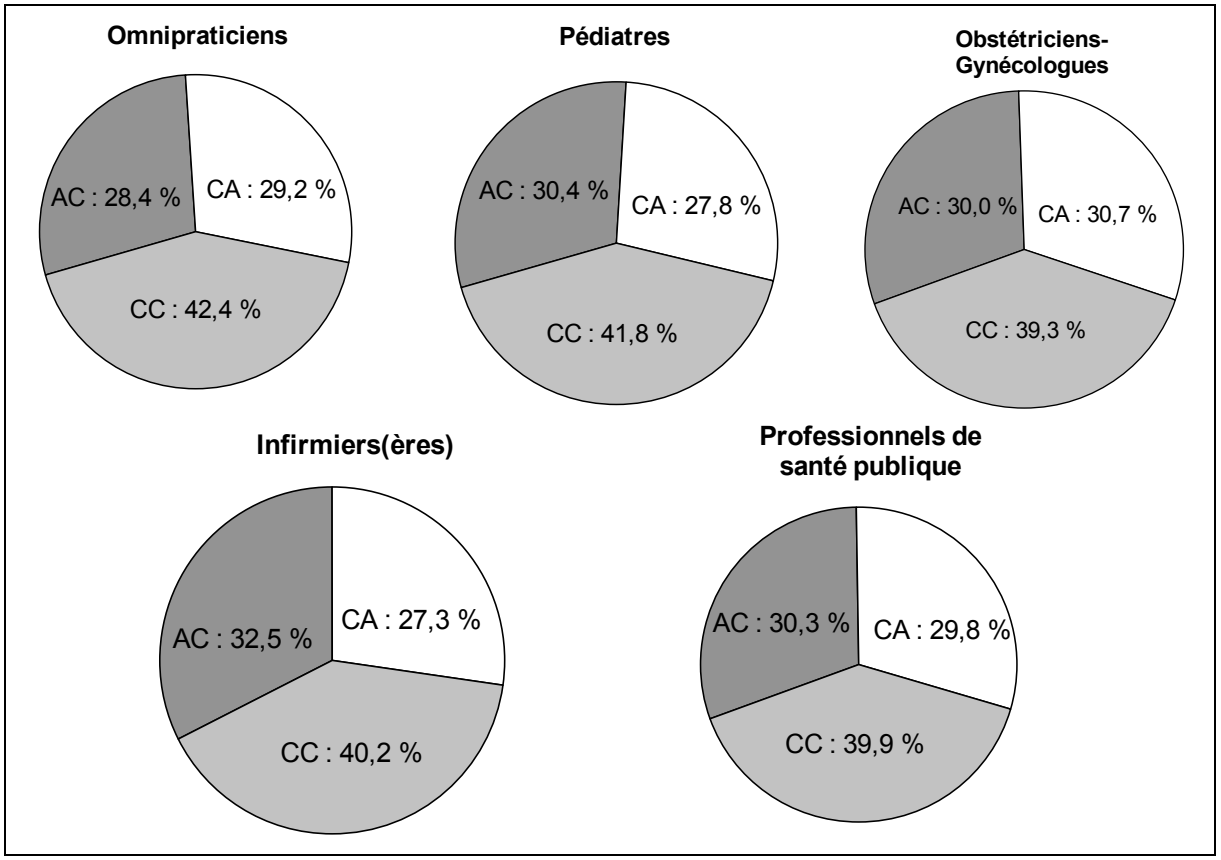

Figure 9 Scores établis pour chacune des maladies par groupes de professionnels

Les variations observées dans les pourcentages n'étaient pas statistiquement significatives.

Le classement total (incluant tous les groupes de professionnels) suivant a été obtenu :

1. Cancer du col de l'utérus (CC) : 41,06 %;
2. Autres cancers reliés aux VPH (AC) : 30,34 %;
3. Condylomes anogénitaux (CA) : 28,61 %.

Lorsqu'on demandait aux participants quel devrait être l'objectif du programme de vaccination gratuit contre les VPH, la majorité choisissait l'ensemble des maladies attribuables au VPH (tableau 18). Aucune différence entre les groupes n'était significative.

De plus, les personnes ayant répondu qu'elles privilégieraient toutes les maladies comme objectif du programme (par rapport aux deux autres objectifs) étaient en accord en plus grande proportion avec la question portant sur le fardeau des condylomes pour le système de santé ($p < 0,05$). Il n'y avait aucune autre différence pour les trois autres critères étudiés (fréquence, gravité, impact sur la qualité de vie). Les personnes ayant répondu qu'ils privilégieraient le cancer du col de l'utérus comme objectif du programme (par rapport aux deux autres objectifs) étaient en accord en plus grande proportion avec la question portant sur le fardeau des cancers du col de l'utérus pour le système de santé ($p < 0,05$). Là encore, aucune autre différence n'était observée pour les trois autres critères.

Tableau 18 Opinions quant à l'objectif qui devrait être visé par le programme public de vaccination contre les VPH

	Omnis n = 145 %	Pédiatres n = 271 %	Infirmières n = 152 %	Prof. SP n = 34 %	Obs-Gyn n = 112 %	Tous n = 714 %
La prévention des **cancers du col de l'utérus**	24,1	32,5	17,1	32,4	19,6	25,5
La prévention de **tous les cancers reliés aux VPH**	26,2	22,1	27,6	23,5	19,6	23,8
La prévention de l'ensemble des **maladies attribuables aux VPH**, incluant tous les cancers reliés aux VPH et les condylomes causés par les VPH à bas risque pour le cancer	45,5	40,6	48,7	44,1	60,7	46,6
Sans opinion	4,1	4,8	6,6	0	0	4,1

Note : 1 seul choix d'objectif possible.

Par ailleurs, lorsqu'on leur demandait à qui devrait s'adresser ce programme, la majorité des professionnels sondés considérait que tant les filles que les garçons devraient pouvoir bénéficier de la vaccination gratuite (figure 10). Par ailleurs, pour les pédiatres, les omnipraticiens et les infirmières, le choix de cibler les filles et les garçons dans le programme était associé avec la prévention de l'ensemble des maladies comme objectif du programme public de vaccination contre les VPH ($p < 0,05$). Lorsque ces professionnels avaient choisi

les « filles seulement », ils étaient plus de 75 % à avoir répondu « cancer du col de l'utérus » ou « tous les cancers reliés aux VPH » comme objectif du programme.

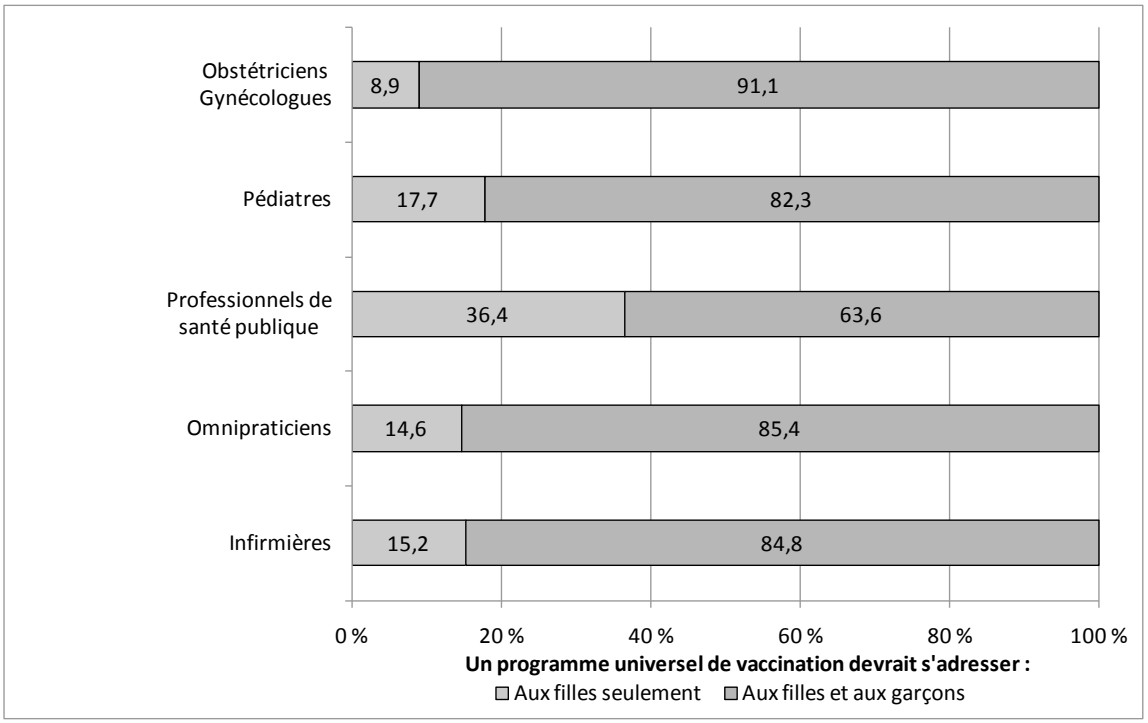

Figure 10 Perception des professionnels de la santé quant à la clientèle qui devrait être visée par le programme universel de vaccination contre les VPH

Enfin, si un élargissement du programme gratuit était prévu, la majorité des professionnels sondés donnait leur préférence à la vaccination des femmes âgées entre 18 et 26 ans (figure 11).

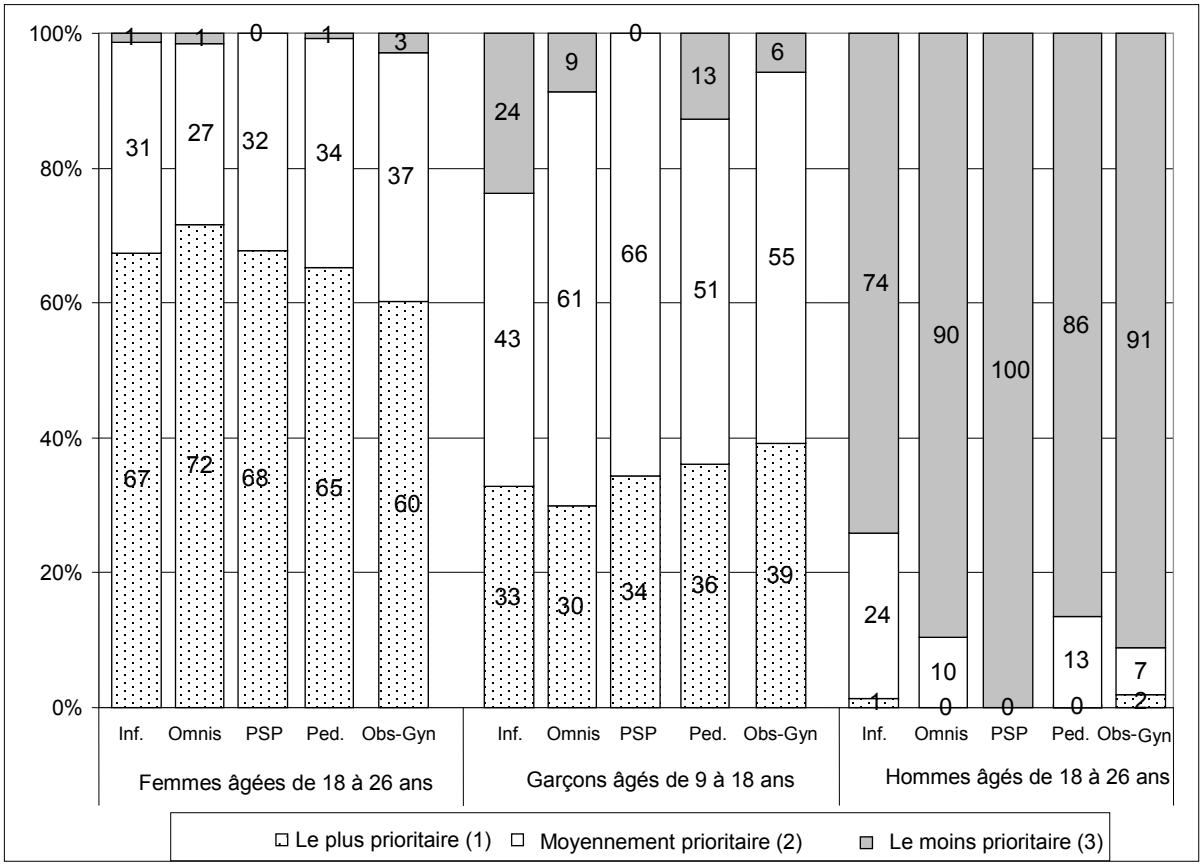

Figure 11 Priorité à donner pour un éventuel élargissement du programme

Nous nous sommes par ailleurs intéressés aux différences entre les participants selon qu'ils recommandaient ou non le vaccin contre les VPH dans le cadre de leur pratique. En ce qui concerne les infirmières, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, et ce, pour l'ensemble des questions. Chez les professionnels de santé publique, ceux disant ne pas recommander le vaccin étaient davantage en faveur de la prévention du cancer du col de l'utérus comme objectif du programme gratuit de vaccination (50 % comparativement à 20 % pour les autres professionnels de santé publique, p = 0,02). Par ailleurs, les omnipraticiens et les pédiatres[15] qui ne recommandaient pas le vaccin estimaient ne pas avoir suffisamment de connaissances, étaient en accord en moins grande proportion avec la gravité des autres cancers reliés aux VPH, alors qu'ils considéraient les autres cancers comme plus fréquents et les condylomes comme moins fréquents que les omnipraticiens et les pédiatres qui recommandaient le vaccin contre les VPH dans leur pratique. Néanmoins, les pédiatres, tout comme les omnipraticiens, avaient un avis homogène quant aux questions portant sur les priorités pour un élargissement du programme.

[15] Une moins grande proportion d'omnipraticiens et de pédiatres ont déclaré ne pas recommander le vaccin contre les VPH dans leur pratique.

En somme, les résultats du sondage réalisé auprès des professionnels de la santé du Québec doivent être interprétés avec prudence en raison du faible taux de réponse et des connaissances pouvant être limitées chez certains professionnels. En effet, puisque les connaissances n'étaient pas mesurées objectivement, la formulation de la question (qui utilisait l'expression « des connaissances suffisantes pour votre pratique ») limite la comparaison entre les professionnels à ce niveau. Les obstétriciens-gynécologues ont probablement davantage besoin d'être au fait des dernières avancées sur les VPH du fait de leur clientèle très ciblée. Par ailleurs, entre 6 % et 40 % des participants (excepté les gynécologues) ont déclaré ne pas recommander le vaccin contre les VPH dans leur pratique. Il existe donc une hétérogénéité entre les participants, c'est pourquoi nous avons toujours présenté les résultats en fonction des catégories de professionnels. Les résultats groupés ne sont présents qu'à titre indicatif, sans aucune pondération attribuée.

9.6 CONCLUSION SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH

Les données récentes de la littérature indiquent que la population et les professionnels de la santé demeurent favorables à la vaccination des jeunes filles de 9 à 17 ans. Ils approuvent aussi la vaccination des garçons et des femmes de 18 à 26 ans. La barrière du coût du vaccin est la plus importante et la recommandation du médecin demeure l'élément le plus déterminant dans l'acceptabilité de la vaccination. Il est important de noter que les femmes de plus de 26 ans pourraient aussi bénéficier de la protection conférée par la vaccination. Certains articles documentent l'opinion de ces femmes ou des professionnels de la santé par rapport à l'élargissement du groupe d'âge ciblé, mais n'ont pas été inclus dans le présent avis.

Au Québec, en 2010-2011, les couvertures vaccinales contre les VPH dépassaient 75 %, indiquant une bonne acceptabilité de la vaccination chez les parents pour leurs jeunes filles et chez les adolescentes. Toutefois, des débats quant à la pertinence de la vaccination contre les VPH trouvent régulièrement écho dans l'actualité[241-245] et dans la communauté scientifique[246, 247]. Cela souligne que l'actuel programme n'est pas à l'abri d'une controverse et que les efforts de promotion doivent être maintenus.

Enfin, les résultats du sondage réalisé auprès des professionnels de la santé du Québec, bien que devant être interprétés avec prudence en raison du faible taux de réponse, dénotent un intérêt important pour la vaccination des garçons. Toutefois, selon les répondants, si un élargissement du programme de vaccination gratuit était prévu, la priorité devrait aller dans un premier temps aux femmes de 18 à 26 ans.

10 FAISABILITÉ

10.1 FAISABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH POUR LES FEMMES DE 18 À 26 ANS

L'organisation des services représente une difficulté majeure à la vaccination des femmes de 18 à 26 ans. À cet âge, le milieu scolaire n'offre généralement pas la possibilité de rejoindre la clientèle cible et il faut donc identifier des modalités d'accès plus appropriées. Plusieurs jeunes femmes voient leur médecin de famille sur une base régulière pour discuter de contraception; elles pourraient donc être vaccinées lors d'une visite médicale. La gestion des vaccins contre les VPH représenterait cependant un problème pour les médecins n'offrant généralement pas d'autres vaccins. La gestion de l'achat, du remboursement et de l'entreposage des vaccins (qui requiert une réfrigération) représenterait une difficulté importante, comme on a pu le constater dans les publications citées précédemment (voir tableau A1, annexe 2).

L'utilisation des services offerts dans certaines pharmacies représente une autre avenue pour améliorer l'accessibilité à la vaccination contre les VPH pour ces femmes. Certains vaccins sont maintenant offerts en pharmacie par l'intermédiaire d'infirmières[248]. Les vaccins contre les VPH pourraient en faire partie. Ceci pourrait permettre de rejoindre également les femmes vivant dans des régions plus éloignées, puisqu'il y a une pharmacie dans pratiquement toutes les municipalités.

Enfin, la vaccination par des infirmières en agences privées ou en cliniques de santé voyage peut permettre d'augmenter l'accessibilité géographique aux services de vaccination contre les VPH. Cette option a toutefois l'inconvénient de générer des coûts d'administration pour les femmes.

10.2 FAISABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH POUR LES GARÇONS DE MOINS DE 18 ANS

L'élargissement de la vaccination contre les VPH à l'ensemble de la population scolaire plutôt qu'aux filles seulement pourrait se faire relativement facilement. Les coûts associés à l'achat du produit et à son administration seraient évidemment doublés, mais la logistique du programme ne serait pas trop complexe à gérer. Les documents réalisés (feuillets d'informations, formulaires de consentement) seraient facilement adaptables. On peut supposer qu'on atteindrait des taux de couverture vaccinale comparables à ceux obtenus chez les filles (76 % à 81 %), ou encore à ceux obtenus pour les programmes de vaccination contre l'hépatite B (85 % en 2010-2011)[249].

Un autre avantage important de la vaccination des jeunes garçons en milieu scolaire est que ceci permettrait de mieux protéger les garçons qui auront plus tard des relations sexuelles avec des hommes, en les vaccinant avant le début de l'activité sexuelle.

10.3 CONCLUSION SUR LA FAISABILITÉ

L'élargissement du programme scolaire de vaccination pour les garçons semble plus facile à réaliser que celui offrant le vaccin aux femmes plus âgées. Dans les deux cas, il sera essentiel d'expliquer davantage au public et aux professionnels de la santé le rôle important des vaccins dans la prévention des infections causées par les VPH.

11 CAPACITÉ D'ÉVALUER UN PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LES VPH QUI INCLUERAIT LES GARCONS ET/OU LES FEMMES PLUS AGÉES

La mesure de la couverture vaccinale des femmes de 18 à 26 ans est complexe. En dehors du milieu scolaire ou de la petite enfance, il est difficile d'évaluer le degré d'implantation d'un programme de vaccination. L'avènement d'un registre de vaccination provincial pourrait permettre de documenter la couverture vaccinale dans l'ensemble de la population et de vérifier l'atteinte des objectifs fixés. Entre-temps, les enquêtes sur les couvertures vaccinales demeurent la principale source de données.

À ce sujet, l'expérience australienne[250] peut nous donner quelques indications, puisque la vaccination contre les VPH y était offerte à toutes les femmes de 12 à 26 ans au cours des deux premières années du programme. Des couvertures vaccinales relativement élevées ont été obtenues rapidement. En effet, 58 % des femmes de 15 à 26 ans avaient reçu au moins une dose du vaccin dix mois après le début du programme, et ce, hors du milieu scolaire.

Un programme de vaccination des femmes de 18 à 26 ans aurait probablement un impact plus rapide sur la diminution des lésions causées par les VPH. Si le vaccin quadrivalent était choisi et qu'un système permettant de l'observer était en place, l'impact sur le traitement des condylomes serait probablement aussi observable assez rapidement, comme ce fut mesuré en Australie[178, 179].

Si on opte pour la vaccination des jeunes garçons, l'effet du programme serait visible à moyen terme, dans la diminution du nombre de consultations pour condylomes. Par contre, la capacité de mesurer l'incidence et la prévalence des condylomes au Québec demeure limitée.

12 ENJEUX ÉTHIQUES

Plusieurs enjeux éthiques entourant la vaccination contre les VPH avaient été identifiés dans l'avis de 2007[251], en utilisant le cadre éthique du Programme national de santé publique (PNSP). On soulignait, entre autres, les enjeux liés au « message moral » que pourrait envoyer la vaccination contre les VPH (promotion de la sexualité chez les jeunes, conflits de valeurs chez les professionnels de la santé qui doivent recommander le vaccin, etc.), les enjeux liés aux fausses attentes à l'égard du vaccin (protection contre toutes les ITS), les enjeux éthiques liés au coût du vaccin[16] et les enjeux liés au consentement éclairé (par exemple si une adolescente de moins de 14 ans souhaite recevoir le vaccin sans avoir la permission de ses parents)[252-254]. Ces enjeux demeurent réels, peu importe l'objectif choisi pour le programme public de vaccination. Étant donné l'homologation du vaccin bivalent pour les femmes de 10 à 25 ans et du quadrivalent pour les garçons et jeunes hommes de 9 à 26 ans, de nouveaux enjeux éthiques se posent également.

D'abord, l'absence d'un programme de vaccination contre les VPH financé par l'État ciblant les femmes de plus de 18 ans et les jeunes hommes soulève des enjeux éthiques en lien avec la justice sociale. En effet, dans le cadre d'un programme qui ne vise que les filles de moins de 18 ans, l'accès au vaccin n'est pas équitable puisque certaines personnes pour qui le vaccin est recommandé devront payer pour l'obtenir. Il faut également s'assurer que les modalités de mise en œuvre du programme ne génèrent pas davantage d'inégalités, comme ce fut le cas lors de la vaccination des filles de moins de 18 ans en 2008. En effet, à la demande des régions, ces dernières étaient libres de choisir le mode de fonctionnement pour offrir la vaccination aux filles âgées de moins de 18 ans, mais non visées par le programme de rattrapage en milieu scolaire en 3e secondaire. Les régions où une vaccination à l'école pour les filles en 4e et 5e secondaire (et même parfois dans les cégeps) a été organisée ont donné accès à la vaccination de façon plus importante que les régions où la vaccination était seulement disponible en CLSC[193]. Il en résulte donc une certaine iniquité dans l'offre de vaccination pour ces femmes aujourd'hui âgées entre 18 et 21 ans.

De plus, si pour des raisons épidémiologiques et/ou logistiques, les vaccins contre les VPH sont offerts gratuitement seulement à certains sous-groupes de la population (HARSAH, personnes séropositives), il y a alors un risque de stigmatisation. Par ailleurs, même si la couverture vaccinale chez les filles est élevée, certains hommes, notamment les HARSAH, ne bénéficieront pas de la protection indirecte conférée.

Enfin, le choix de l'objectif du programme de vaccination financé par l'État risque de soulever des enjeux en ce qui a trait au respect du principe de l'utilité (coûts/bénéfices). En effet, le mandat de la santé publique est d'optimiser ses interventions en favorisant celles qui maximisent les bénéfices pour le plus grand nombre, en minimisant les retombées négatives pour le plus petit nombre, et ce, à un coût jugé raisonnable pour les gains obtenus. Les critères ultimes pour juger de l'utilité d'une intervention en santé publique sont alors ses conséquences sur les biens communs fondamentaux : la santé et le bien-être[255]. Dans ce contexte, les études économiques peuvent fournir des éléments, afin de guider la prise de

[16] Les professionnels de la santé qui recommanderont le vaccin contre les VPH en sachant pertinemment que certains de leurs patients n'auront pas les moyens de se le procurer seront confrontés à un dilemme éthique.

décision. Ainsi, si les résultats des analyses économiques soulignent que la vaccination des hommes contre les VPH n'est pas coût-efficace, la décision d'inclure la vaccination des hommes au programme financé par l'État, bien que favorisant l'équité entre les sexes pour la prévention des lésions associées aux VPH, ne respecterait pas le principe éthique de l'utilité.

13 CONFORMITÉ AVEC LES PROGRAMMES PLANIFIÉS OU DÉJÀ EXSTANTS DANS D'AUTRES JURIDICTIONS/PAYS

De 2007 à 2009, toutes les provinces et les territoires canadiens ont instauré des programmes systématiques de vaccination contre les VPH pour les filles préadolescentes et adolescentes. Le vaccin quadrivalent est utilisé dans tous ces programmes. Le Québec avait le programme le plus étendu en offrant gratuitement, dès 2008, la vaccination contre les VPH à toutes les filles de moins de 18 ans.

En janvier 2012, le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) a mis à jour ses recommandations quant à l'utilisation des vaccins contre les VPH[256]. En plus de recommander la vaccination des filles et des femmes de 9 à 26 ans avec les vaccins bivalent et quadrivalent, le CCNI a ajouté une recommandation quant à l'utilisation du vaccin quadrivalent pour les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans. Le CCNI souligne que les provinces et territoires, lorsqu'ils évalueront la possibilité d'inclure les sujets de sexe masculin à leurs programmes de vaccination systématique, devront tenir compte de plusieurs éléments, notamment des analyses coût-efficacité en utilisant des paramètres particuliers au contexte canadien. À l'heure actuelle, aucune juridiction canadienne n'a annoncé la mise en place d'un programme universel de vaccination des garçons.

Aux États-Unis, en octobre 2011, l'ACIP a voté en faveur d'une vaccination de routine avec trois doses du vaccin quadrivalent pour tous les garçons âgés de 11 et 12 ans. L'ACIP a également recommandé une vaccination de rattrapage pour tous les garçons âgés entre 13 et 21 ans[202]. Cette recommandation était appuyée par des analyses de coût-efficacité favorables[17], notamment en raison de la faible couverture vaccinale (< 50 %) contre les VPH chez les filles aux États-Unis.

En Australie, depuis 2007, le coût de la vaccination contre les VPH pour les filles et les femmes de 12 à 26 ans est assumé par l'État. En novembre 2011, le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee[18] recommandait l'élargissement du programme national d'immunisation pour inclure la prévention des maladies associées aux VPH chez les garçons âgés de 12 et 13 ans. Ce comité recommandait également une vaccination de rattrapage des garçons âgés de 14 ans pour une durée de deux ans[19]. Toutefois, aucune annonce officielle quant à l'implantation d'un programme universel de vaccination des garçons en Australie n'avait été faite au moment d'écrire cet avis.

[17] H. Chesson, "HPV Vaccine Cost-effectiveness Updates and Review", *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Summary Report of June 22-23, 2011*, p. 94-99. (Disponible en ligne: http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-jun11.pdf).

[18] Ce comité formule des recommandations et donne des conseils au ministre de la Santé quant aux médicaments et autres produits médicaux qui devraient être rendus disponibles. Les recommandations de ce comité sont nécessaires pour qu'un nouveau vaccin soit inclus dans le Programme national d'Immunisation australien (information disponible en ligne : http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm. Page consultée le 7 mars 2012).

[19] Information disponible en ligne : http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-nov11-positive. Page consultée le 7 mars 2012.

Enfin, les vaccins contre les VPH sont utilisés dans les programmes publics de vaccination dans une trentaine de pays à travers le monde pour la vaccination des filles de 18 ans et moins. À l'exception des États-Unis, à l'heure actuelle, il n'y a aucun programme universel de vaccination des garçons et des hommes contre les VPH.

14 EFFICACITÉ POPULATIONNELLE ET ANALYSES ÉCONOMIQUES DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LES VPH

Cette section est basée sur le rapport suivant : Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Malagon T, Boily MC, Brisson M. Efficacité populationnelle et coût-efficacité des programmes de vaccination contre les VPH au Québec. Rapport déposé à l'INSPQ, avril 2012.

Cette section présente les résultats d'une analyse de l'efficacité populationnelle et du coût-efficacité de la vaccination contre les VPH dans le contexte québécois. Les objectifs de l'analyse sont : 1) d'estimer, en utilisant le modèle HPV-ADVISE pour le Québec, l'efficacité populationnelle et le ratio coût-efficacité de la vaccination des filles seulement avec le vaccin bivalent ou quadrivalent et de la vaccination des garçons/hommes en plus de celle de filles; 2) de comparer les résultats obtenus à ceux d'autres études publiées de coût-efficacité des vaccins contre les VPH; et 3) de déterminer les facteurs clés influençant le ratio coût-efficacité des différentes stratégies de vaccination.

14.1 MÉTHODE

14.1.1 Structure du modèle

HPV-ADVISE[257, 258] (de l'anglais *Agent-based Dynamic model for VaccInation and Screening Evaluation*) est le premier modèle dynamique et individus-centrés de transmission, qui inclut la formation/dissolution séquentielle de partenariats sexuels, l'histoire naturelle des infections par les VPH, ainsi que celle des maladies associées aux VPH[258]. Le modèle comporte 6 composantes : 1) caractéristiques sociodémographiques, 2) comportements sexuels et transmission des VPH, 3) histoire naturelle des maladies associées aux VPH, 4) vaccination, 5) dépistage et traitement, et 6) aspects économiques.

14.1.1.1 Caractéristiques sociodémographiques

La population du modèle est hétérosexuelle[20], ouverte et stable. Les individus entrent dans la population simulée à 9 ans et se voient attribuer 3 facteurs de risque différents : un genre, un niveau d'activité sexuelle et un comportement de dépistage.

14.1.1.2 Comportement sexuel et transmission des VPH

La transmission des VPH dépend : 1) du comportement sexuel (ex. niveau d'activité sexuelle et matrice de contacts), 2) du risque de transmission par relation sexuelle et 3) de l'histoire naturelle de l'infection (durée de l'infection et probabilité de développer une immunité naturelle suite à l'élimination de l'infection). La formation/dissolution des partenariats est dictée par le taux d'acquisition de partenaires, le taux de séparation et la matrice de contacts; ces paramètres dépendent du genre, de l'âge et du niveau d'activité sexuelle.

[20] Le modèle représente une population hétérosexuelle, mais les analyses tiennent compte du fait qu'une proportion de la population est composée d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

Dix-huit types de VPH sont modélisés individuellement : 16/18/6/11/31/33/45/52/58/35/39/51/56/59/66/68/73/82. Ces types sont considérés comme étant indépendants les uns des autres en ce qui a trait à la transmission et à la persistance; ainsi, toutes les combinaisons d'infections multiples sont possibles. Après l'élimination d'une infection, les individus peuvent développer une immunité naturelle selon une probabilité propre au genre et au type de VPH (c.-à-d. la réinfection par un type de VPH précédemment éliminé est possible).

14.1.1.3 Histoire naturelle des maladies liées aux VPH

HPV-ADVISE permet d'évaluer l'impact potentiel de la vaccination prophylactique contre les VPH sur les condylomes acuminés, les cancers du col utérin (carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes) et les autres cancers associés aux VPH (vulve/vagin, anus, oropharynx et pénis).

Condylomes

Lorsqu'infectés par les VPH-6/11, les individus peuvent développer des condylomes ou éliminer l'infection selon les probabilités respectives de chaque évènement. Dans le scénario de base, les VPH-6/11 sont considérés comme étant responsables de 85 % de tous les condylomes[76]. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en considérant que les VPH-6/11 causeraient 70 % à 90 % des condylomes (tableau 19).

Carcinomes épidermoïdes

L'histoire naturelle des carcinomes épidermoïdes du col utérin est représentée par neuf états mutuellement exclusifs : trois états relatifs à l'infection par les VPH (susceptible, infecté et immun), trois grades de néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN1, CIN2 et CIN3) et trois stades de cancer (localisé [stade I], régional [stade II], distant [stade III]). Les taux de transitions entre ces neuf états sont propres à chaque type de VPH.

Autres cancers associés aux VPH

Bien que peu de données soient disponibles concernant l'histoire naturelle des autres cancers associés aux VPH, il fut considéré qu'une certaine proportion des infections par les VPH évoluerait en cancers de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus et de l'oropharynx. La section 14.1.3 présente la méthode utilisée pour estimer ces proportions.

Analyse économique

La perspective de l'analyse économique est celle du MSSS. Un taux d'actualisation annuel de 3 % est appliqué sur les coûts et les bénéfices. L'horizon temporel est de 70 ans (soit approximativement l'espérance de vie de la première cohorte) et le coût par dose du vaccin est de 95 $ incluant les coûts d'administration. Le tableau 19 présente les valeurs utilisées pour les paramètres économiques dans le scénario de base et présente les fardeaux (QALY[21]-perdus, coûts et mortalité) minimum et maximum pour les condylomes[77, 80, 81, 89] et les cancers[259-267] qui ont été utilisés dans les analyses de sensibilité réalisées sur les paramètres économiques.

[21] *Quality-adjusted life-years* (années de vie pondérées par la qualité).

Tableau 19 Ressources utilisées, coûts, perte de qualité de vie et mortalité[80, 81, 89, 259-267]

		Analyse de sensibilité	
	Scénario de base	**Minimum**	**Maximum**
% condylomes causés par les VPH-6/11	85 %	70 %	90 %
Consultations par épisode de condylomes			
Femmes	1,11	1,08	1,14
Hommes	1,19	1,13	1,24
Coûts ($ CAN)			
Par épisode de condylomes chez les femmes	227	180	274
Par épisode de condylomes chez les hommes	200	193	207
Cytologie normale	44	15	117
Colposcopie/biopsie	162	59	733
LEEP	1050	86	2101
Cancer du col (stades 1; 2-3; 4)	12 365; 19 211; 26 251	5 012; 9 605; 12 365	31 444; 48 137; 71 631
Coûts relatifs vs cancer du col			
Vulve/vagin	87 %	83 %	91 %
Anus	102 %	87 %	118 %
Oropharynx	120 %	100 %	141 %
Pénis	71 %	64 %	77 %
QALY perdus			
Par épisode			
Condylomes	2 %	1 %	4 %
CIN1 ou LSIL	0,60 %	0,60 %	0,80 %
CIN2/3 ou HSIL	1,00 %	0,90 %	1,20 %
Instantané (*disutility*)			
Cancer du col (stades 1; 2-3; 4)	30 %; 30 %; 38 %	19 %; 29 %; 29 %	51 %; 58 %; 64 %
Vulve/vagin	32 %		
Anus	51 %		
Oropharynx	25 %		
Pénis	29 %		
Mortalité[a]			
Cancer du col (stades 1; 2-3; 4)	8 %; 42 %; 83 %		
Vulve/vagin	38 %	19 %	56 %
Anus	19 %	19 %	58 %
Oropharynx	24 %	24 %	42 %
Pénis	21 %	21 %	42 %

CIN : néoplasie intraépithéliale cervicale (vient de l'anglais *cervical intraepithelial neoplasia*); LSIL : lésion intraépithéliale squameuse de bas grade (vient de l'anglais *low-grade squamous intraepithelial lesion*); HSIL : lésion intraépithéliale squameuse de haut grade (vient de l'anglais *high-grade squamous intraepithelial lesion*).

[a] La probabilité de mortalité est calculée comme suit : mortalité = 100 % - (probabilité (%) de survie sur 5 ans).

Tableau 20 Efficacité vaccinale

	Scénario de base		Analyse de sensibilité	
	EV infections persistantes		EV CIN2+ (excluant les lésions co-infectées par les VPH-16/18)	
Type de VPH	**Bivalent** (%)	**Quadrivalent** (%)	**Bivalent** (%)	**Quadrivalent** (%)
16/18	95,0[a]	95,0[a]	100,0[a]	100,0[a]
6/11	0,0[b]	95,0[b]	0,0[b]	100,0[b]
31	77,1[155]	46,2[157]	83,4[155]	57,4[161]
33	43,1[155]	28,7[157]	76,3[155]	0,0[e][161]
45	79,0[155]	7,8[157]	100,0[155]	0,0[161]
52	18,9[162, 163]	18,4[157]	0,0[c,d]	0,0[e][161]
58	0,0[e][162, 163]	5,5[157]	0,0[c,d]	0,0[e][161]
Autres types HR[f]	0,0[c]	0,0[c]	0,0[c]	0,0[c]

EV : Efficacité vaccinale, HR : haut risque oncogène, CIN : néoplasie intraépithéliale cervicale (vient de l'anglais *cervical intraepithelial neoplasia*).

[a] Nous considérons que l'efficacité vaccinale contre les types 16/18 est égale entre le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent et qu'elle est la même chez les garçons et chez les filles.

[b] Nous considérons que l'efficacité vaccinale contre les types 6/11 est nulle pour le vaccin bivalent, qu'elle est égale à l'efficacité contre les types 16/18 pour le vaccin quadrivalent et qu'elle est la même chez les garçons et chez les filles.

[c] Considérée comme étant nulle.

[d] EV contre les CIN2+ pour ce type de VPH n'a pas été estimée dans la littérature.

[e] Une valeur nulle a été utilisée dans le modèle pour les estimations négatives d'EV.

[f] Autres types HR de VPH : 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68, 73, 82.

14.1.1.4 Vaccination

HPV-ADVISE considère que la vaccination contre les VPH permet de prévenir l'infection, mais qu'elle n'influence pas l'histoire naturelle de l'infection et de la maladie chez les individus déjà infectés au moment de la vaccination. Différentes valeurs d'efficacité vaccinale peuvent être appliquées à n'importe lequel des 18 types de VPH inclus dans le modèle. Les valeurs d'efficacité vaccinale pour les types vaccinaux de VPH 6/11/16/18 sont basées sur les essais cliniques PATRICIA[98] et FUTURE I/II[268, 269]. Une revue systématique de la littérature a été réalisée, afin de déterminer les valeurs d'efficacité vaccinale de la protection croisée pour chaque type non vaccinaux de VPH[161]. Le tableau 20 présente les valeurs d'efficacité vaccinale utilisées dans le modèle pour les vaccins bivalent et quadrivalent. Dans le scénario de base, les vaccins avaient une durée de protection à vie, et l'efficacité vaccinale contre les infections persistantes a été utilisée étant donné que ces estimations sont moins susceptibles d'être biaisées par des erreurs de classification des types de VPH dans les lésions[161]. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en réduisant la durée de protection des vaccins à 20 ans pour les types vaccinaux et 10 ans pour les types non vaccinaux, et en utilisant les valeurs d'efficacité vaccinale contre les CIN2+ (excluant les lésions co-infectées par les VPH-16/18). Puisque ces valeurs d'efficacité vaccinales sont supérieures pour le vaccin bivalent en comparaison avec le vaccin quadrivalent, ce scénario favorise donc le vaccin bivalent.

14.1.1.5 Dépistage et traitements

HPV-ADVISE reproduit différents algorithmes de dépistage sur le plan individuel en simulant l'histoire de dépistage de chaque femme. Dans la présente étude, le modèle reproduit le dépistage du cancer du col utérin par cytologie au Canada. Chaque femme dans le modèle se voit attribuer un comportement de dépistage qui représente le délai moyen entre deux tests de routine normaux. Les cinq niveaux de comportement de dépistage varient d'un dépistage tous les 1,25 ans (niveau 0) à n'avoir jamais été dépistée (niveau 4). Les comportements de dépistage ont été estimés à partir de données populationnelles canadiennes[270, 271]. Les taux de dépistage dépendent du comportement de dépistage de chaque femme, du résultat antérieur de dépistage et de l'âge. Les algorithmes de suivi et de traitement des femmes ayant une cytologie anormale dépendent du résultat du test cytologique et sont basés sur les lignes directrices québécoises et canadiennes et sur des données empiriques canadiennes[92, 270, 272-274]. Enfin, les femmes ayant un cancer du col utérin ont une probabilité, propre à chaque stade, de développer des symptômes et d'être diagnostiquées en dehors des procédures de dépistage de routine.

14.1.2 Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH)

Le fardeau et les risques de maladies associés aux VPH sont différents chez les HARSAH et les hétérosexuels. De plus, les HARSAH ne bénéficieront probablement pas autant de la protection indirecte conférée par la vaccination des filles que les hommes hétérosexuels. Afin de prendre en compte ces différences, les coûts et bénéfices chez les HARSAH ont été estimés séparément, puis intégrés aux prédictions d'efficacité et de coût-efficacité pour les différents scénarios de vaccination analysés. Le tableau 21 présente les données tirées de la littérature[175, 270, 275] utilisées pour estimer la fraction des nouveaux cas de condylomes et de cancers associés aux VPH survenant chez les HARSAH, par rapport à ceux de l'ensemble de la population masculine au Québec. Pour le scénario de base, on considère que les HARSAH représentent 3 % de la population masculine du Québec[270], que les HARSAH sont 17 fois plus à risque de développer un cancer anal que les hommes hétérosexuels[275] et 3 fois plus à risque de développer des condylomes ou des cancers péniens et oropharyngés[175]. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier la proportion de HARSAH au Québec et le risque relatif de développer des cancers liés aux VPH et des condylomes.

Tableau 21 Paramètres relatifs aux HARSAH

	Scénario de base	Analyse de sensibilité
	Méd. (II 80 %)	Fardeau maximum
Proportion de HARSAH dans la population masculine (%)	3[270]	10
Risque relatif[a]		
Cancer anal	17 (8;36)[275]	17
Condylomes et autres cancers	3[175]	17

II 80 % : intervalle d'incertitude à 80 %; HARSAH : homme ayant des relations sexuelles avec des hommes.

[a] Risque relatif chez les HARSAH par rapport à la population hétérosexuelle masculine.

14.1.3 Calibration du modèle

La procédure de calibration de HPV-ADVISE est décrite en détails dans Van de Velde *et al*.[258]. Cette procédure permet de déterminer plusieurs ensembles de paramètres qui reproduisent simultanément des données canadiennes hautement stratifiées de comportement sexuel, d'histoire naturelle de l'infection et de la maladie, ainsi que de dépistage. Ces données sont tirées de la littérature, de bases de données populationnelles et d'études originales[4, 14, 15, 44, 77, 264, 270, 271, 276-279]. 285 000 combinaisons différentes de paramètres ont été échantillonnées (représentant 1 850 000 simulations et $2 \times 10^{[270]}$ personnes-années simulées) à partir des plages de paramètres précalibration. Dix ensembles de paramètres ont produit des résultats à l'intérieur des 731 cibles prédéfinies à partir de données empiriques et ont été retenus en tant qu'ensembles de paramètres postcalibration. Cette procédure permet de reproduire les données épidémiologiques pour les condylomes et les cancers du col utérin et de produire des estimations tenant compte de l'incertitude sur les paramètres.

Pour les autres cancers (vulve/vagin, pénis, anus, oropharynx), la proportion d'infections par les VPH évoluant en cancer et la période de temps pour le développer ont été estimées, afin de reproduire l'incidence des cancers chez les hétérosexuels (données du Québec [voir la section *Fardeau*]) et la répartition des types de VPH pour chaque siège de cancer[47, 48, 51, 280].

14.1.4 Scénarios de vaccination

Dans cette étude, 3 stratégies de vaccination ont été modélisées : 1) filles seulement avec le vaccin bivalent; 2) filles seulement avec le vaccin quadrivalent; et 3) filles et garçons avec le vaccin quadrivalent. Le calendrier utilisé dans le modèle pour la vaccination de routine est de 2 doses à 9 ans et 1 dose à 14 ans. Le calendrier utilisé pour la vaccination de rattrapage est de 3 doses à 14 ans pour les 5 premières années du programme. Dans tous les scénarios, le programme de vaccination de routine comporte une couverture vaccinale et un nombre de doses identiques chez les filles et les garçons. Cependant, aucune vaccination de rattrapage des garçons n'est considérée, car nous avons supposé que le programme de rattrapage chez les filles serait vraisemblablement terminé au moment d'amorcer la vaccination des garçons. Dans le scénario de base, la couverture vaccinale du programme de vaccination de routine est de 80 % pour les 2 premières doses, et nous supposons que par la suite, 90 % des personnes ayant reçu 2 doses à 9 ans reçoivent la 3^{e} dose à 14 ans. Nous supposons de plus que, parmi les 20 % de filles n'ayant pas reçu les 2 premières doses à 9 ans dans le programme de routine, 20 % se font vacciner avec 3 doses à 14 ans (20 % x 20 % = 4 % supplémentaire). Pour le programme de rattrapage, la couverture vaccinale prise en compte dans le modèle est de 80 %. Les valeurs d'efficacité vaccinale utilisées dans les simulations sont celles contre les infections persistantes (tableau 20) et les protections vaccinales durant toute la vie. La vaccination des garçons débute 5 ans après le début de la vaccination des filles.

14.1.5 Prédictions du modèle

La principale mesure utilisée pour représenter l'efficacité populationnelle de la vaccination est la réduction relative (par rapport au scénario sans vaccination) de l'incidence des maladies associées aux VPH à 30 ans, 50 ans et 70 ans après le début de la vaccination. Ainsi, l'incidence représente le nombre de cas à la 30e, 50e ou 70e année après le début de la vaccination et non le cumul de cas sur ces années. Cette mesure a été choisie, afin d'illustrer l'évolution de l'incidence à travers le temps. Les prédictions de l'analyse économique sont présentées en coûts par QALY (années-personnes sans invalidité, QALY vient de l'anglais *quality adjusted life years*).

Des analyses de sensibilité univariées ont été réalisées en faisant varier les paramètres suivants : 1) efficacité vaccinale et durée de la protection, 2) paramètres économiques (coûts et QALY perdus), 3) proportion de HARSAH dans la population et risque relatif de maladies chez les HARSAH par rapport aux hétérosexuels. Les valeurs minimales et maximales des paramètres qui ont été variés dans les analyses de sensibilité sont présentées dans les tableaux 19, 20 et 21.

La variabilité des prédictions du modèle (reflétant l'incertitude sur les paramètres) est exprimée via la médiane et les 10e et 90e centiles des résultats provenant des 10 ensembles de paramètres postcalibration, auxquels nous référons par « intervalles d'incertitude à 80 % » (II 80 %).

14.2 RÉSULTATS ET DISCUSSION DES ANALYSES ÉCONOMIQUES

14.2.1 Vaccination des filles/femmes

14.2.1.1 Efficacité populationnelle au Québec

Le tableau 22 présente la réduction relative de l'incidence des maladies liées aux VPH à 30 ans, 50 ans et 70 ans après le début de la vaccination des filles seulement avec le vaccin bivalent ou quadrivalent (scénario de base), alors que le tableau 23 présente le fardeau des maladies liées aux VPH qui seraient prévenues en moyenne par année, au Québec, cumulé sur les 70 premières années du programme pour chaque vaccin.

HPV-ADIVSE Québec prédit qu'un programme de vaccination des filles seulement avec le quadrivalent produirait une réduction rapide de l'incidence des condylomes pour atteindre, après 70 ans, une réduction de 85 % (II 80 % : 85-85 %) chez les femmes et de 77 % (II 80 % : 77-77 %) chez les hommes grâce à l'immunité de groupe. La réduction plus faible chez les hommes que chez les femmes s'explique par le fait qu'une certaine proportion des condylomes (environ 9 %) surviendrait chez les HARSAH et qu'il est considéré dans le modèle que ceux-ci ne bénéficient pas de la protection indirecte conférée aux hommes hétérosexuels par la vaccination des filles. L'incidence des condylomes demeurerait inchangée par la vaccination avec le vaccin bivalent.

Selon les prédictions du modèle, les vaccins bivalent et quadrivalent produiraient des réductions de l'incidence des CIN2/3 et des cancers du col utérin très similaires à court terme. Toutefois, à long terme, le vaccin bivalent occasionnerait une plus grande diminution

de l'incidence des CIN2/3 (73 % [II 80 % : 69-81 %]) et des cancers du col utérin (85 % [II 80 % : 75-88 %]) en comparaison avec le vaccin quadrivalent (CIN2/3 = 68 % [II 80 % : 63-78 %]; cancers du col utérin = 80 % [II 80 % : 73-85 %]).

Les réductions de l'incidence des autres cancers associés aux VPH (cancers vulvaires/vaginaux, anaux, péniens et oropharyngés) seraient très semblables pour les deux vaccins. À titre d'exemple, avec le vaccin bivalent, les réductions d'incidence des cancers anaux 70 ans après le début de la vaccination chez les hommes et les femmes seraient de 74 % (II 80 % : 73-74 %) et 44 % (II 80 % : 43-45 %) respectivement, alors qu'avec le vaccin quadrivalent, elles seraient de 73 % (II 80 % : 72-74 %) et 43 % (II 80 % : 43-45 %) respectivement. Ce résultat s'explique par le fait que la grande majorité de ces cancers sont attribuables aux types 16 et 18[47, 48, 51] contre lesquels les deux vaccins présentent une efficacité similaire (voir tableau 20).

L'utilisation du vaccin bivalent, pour la vaccination des filles seulement, permettrait de prévenir en moyenne, sur les 70 premières années du programme, 135 épisodes de CIN2/3 et 4 cancers du col de plus par année, en comparaison avec l'utilisation du vaccin quadrivalent (tableau 23). En contrepartie, l'utilisation du vaccin bivalent n'aurait aucun effet sur l'incidence des condylomes, alors que la vaccination avec le quadrivalent permettrait de prévenir en moyenne 3 089 et 3 308 cas de condylomes, chez les hommes et les femmes respectivement, par année (6 397 cas par année au total), sur les 70 premières années du programme. Pour les autres cancers, il n'y aurait aucune différence dans le nombre de cas prévenus (ex. : une moyenne de 11 et 5 cas par an de cancer anal seraient prévenus sur la même période chez les femmes et les hommes hétérosexuels respectivement, peu importe le vaccin utilisé).

Tableau 22 Impact de la vaccination des filles seulement

Réduction relative de l'incidence[a] des maladies liées aux VPH à 30 ans, 50 ans et 70 ans après le début de la vaccination des filles seulement (scénario de base) par rapport au scénario sans vaccination

Temps depuis le début de la vaccination	Femmes						Hommes					
	30 ans		50 ans		70 ans		30 ans		50 ans		70 ans	
Vaccin	Biv.	Quad.	Biv.	Quad.	Biv.	Quad.	Biv.	Quad.	Biv.	Quad.	Biv.	Quad.
	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)	Med. % (II 80 %)
Consultations condylomes[b]	1 (-2; 3)	85 (85; 85)	-1 (-4; 4)	85 (85; 85)	-2 (-5; 2)	85 (85; 85)	1 (-2; 3)	77 (77; 77)	-1 (-3; 4)	77 (77; 77)	-1 (-4; 1)	77 (77; 77)
Épisodes CIN2/3	71 (64; 80)	66 (61; 75)	73 (69; 82)	68 (64; 77)	73 (69; 81)	68 (63; 78)	-	-	-	-	-	-
Cancers associés aux VPH												
Col utérin	29 (23; 40)	28 (24; 36)	71 (56; 79)	69 (50; 73)	85 (75; 88)	80 (73; 85)	-	-	-	-	-	-
Anus	10 (10; 10)	10 (9; 10)	34 (33; 35)	34 (33; 34)	74 (73; 74)	73 (72; 74)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	21 (20; 23)	21 (20; 22)	44 (43; 45)	43 (43; 45)
Oropharynx	1 (1; 1)	1 (1; 1)	18 (18; 19)	18 (18; 19)	43 (43; 43)	43 (42; 43)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	17 (16; 18)	17 (15; 18)	36 (36; 38)	36 (36; 37)
Vulve/vagin	2 (2; 2)	2 (1; 2)	22 (21; 23)	22 (21; 22)	60 (59; 61)	59 (59; 60)	-	-	-	-	-	-
Pénis	-	-	-	-	-	-	1 (1; 2)	1 (1; 2)	10 (9; 10)	9 (9; 10)	34 (32; 35)	33 (31; 34)

II 80 % : intervalle d'incertitude à 80 %.

[a] Calcul de la réduction de l'incidence *X* années après le début de la vaccination :

$$(\text{réduction incidence à X ans}) = 1 - \frac{(\text{incidence à X ans})}{(\text{incidence à 0 an})}$$

[b] Les réductions relatives de l'incidence des condylomes pour le vaccin bivalent ne sont pas exactement nulles en raison de fluctuations stochastiques dans les simulations.

Tableau 23 Impact de la vaccination des filles sur le fardeau des maladies associées aux VPH au Québec (scénario de base)

	Nombre moyen d'événements/an	Nombre moyen d'événements/an prévenus sur 70 ans	
	Prévaccination	**Bivalent**	**Quadrivalent**
	Médiane	Médiane	Médiane
MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH			
Condylomes			
Femmes	5 013	0	3 089
Hommes hétérosexuels	5 578	0	3 308
HARSAH	583	0	0
Cytologies anormales	33 695	10 616	10 376
Épisodes CIN2/3	3 187	1 910	1 775
CANCERS VPH+			
Col utérin	259	89	85
Anus			
Femmes	41	11	11
Hommes hétérosexuels	21	5	5
HARSAH	13	0	0
Oropharynx			
Femmes	34	8	8
Hommes hétérosexuels	98	23	22
HARSAH	10	0	0
Vulve/vagin	59	12	12
Pénis			
Hommes hétérosexuels	13	2	2
HARSAH	1	0	0
Tous les cancers liés aux VPH[a]			
Femmes	394	120	116
Hommes hétérosexuels	132	30	30
HARSAH	24	0	0
Tous	550	150	146
COÛTS (MILLION $)			
Vaccination		11,7	11,7
Coûts épargnés		5,8	6,9
Coût total		5,9	4,8

HARSAH : homme ayant des relations sexuelles avec des hommes; CIN : néoplasie intraépithéliale cervicale (vient de l'anglais *cervical intraepithelial neoplasia*).

[a] Basés sur les données québécoises de 2004 à 2006.

14.2.1.2 Coût-efficacité de la vaccination des filles

Le tableau 23 présente également les estimations de coûts associés à la vaccination des filles avec le vaccin bivalent ou quadrivalent. La vaccination des filles avec le vaccin quadrivalent permettrait en moyenne une diminution des coûts pour le système de santé d'environ 1 million de dollars par année sur les 70 premières années du programme de vaccination en comparaison avec le vaccin bivalent. Cette réduction supplémentaire de coûts serait attribuable au fardeau des condylomes prévenu avec le vaccin quadrivalent.

Le tableau 24 compare les ratios coût-efficacité de la vaccination des filles seulement avec le vaccin bivalent ou quadrivalent. Ce tableau présente également l'impact sur les estimations de coût-efficacité : 1) de considérer l'ensemble des maladies associées aux VPH ou uniquement le cancer du col utérin et les condylomes; 2) de différentes durées de protection pour les types de VPH inclus dans les vaccins; et 3) de varier les paramètres économiques (coûts et QALY perdus).

L'analyse prédit des ratios coût-efficacité pour la vaccination contre les VPH qui se situent largement sous le seuil généralement accepté de coût-efficacité de 50 000 $/QALY, que l'on considère l'ensemble des maladies reliées aux VPH ou seulement le cancer du col utérin et les condylomes. Avec le scénario de base (incluant l'ensemble des maladies liées aux VPH), le modèle prédit des ratios coût-efficacité de 15 000 $/QALY et 12 000 $/QALY pour l'utilisation des vaccins bivalent et quadrivalent, respectivement.

Les résultats de l'analyse de sensibilité sur les paramètres vaccinaux suggèrent que le ratio coût-efficacité du vaccin bivalent est plus sensible à la variation des durées de protection des vaccins que le ratio coût-efficacité du quadrivalent. Ceci tient au fait que la durée du vaccin influence moins les prédictions d'efficacité populationnelle contre les condylomes. Le scénario de vaccination favorisant le plus le vaccin bivalent (bivalent/quadrivalent : couverture vaccinale = 80 %/80 %; efficacité vaccinale = infections persistantes/infections persistantes, durée de protection des types vaccinaux = à vie/20 ans et durée de la protection croisée = à vie/10 ans) résulte en des ratios de coût-efficacité de 15 000 $/QALY et 13 000 $/QALY respectivement pour les vaccins bivalent et quadrivalent. Le vaccin bivalent demeure donc, même dans un scénario de paramètres vaccinaux qui lui est très favorable, moins coût-efficace que le vaccin quadrivalent.

Dans l'analyse de sensibilité sur les paramètres du fardeau économique (coûts et QALY perdus pour les condylomes et les cancers), le vaccin bivalent demeure moins coût-efficace que le quadrivalent même en considérant un fardeau économique minimum pour les condylomes. Seul le scénario conjuguant un fardeau économique maximal pour les cancers au fardeau minimal pour les condylomes occasionne un ratio coût-efficacité pour le vaccin bivalent (3 000 $/QALY) inférieur à celui du quadrivalent (4 000 $/QALY). Ceci vient du fait qu'une plus grande efficacité du vaccin bivalent contre les types non vaccinaux (tableau 20) permettrait une plus grande réduction de l'incidence des cancers du col utérin qu'avec le vaccin quadrivalent (tableau 23). Combinée à un fardeau élevé pour les cancers et bas pour les condylomes, la meilleure protection croisée du vaccin bivalent permettrait ainsi de réaliser des gains en qualité de vie et des réductions de coûts reliés aux cancers du col

suffisants pour obtenir, dans ce scénario, un ratio coût-efficacité inférieur à celui du vaccin quadrivalent.

Tableau 24 Comparaison des coûts-efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent (vaccination des filles seulement, analyse de sensibilité)

Vaccin	Bivalent		Quadrivalent	
	Méd. ($/QALY)	(II 80 %) ($/QALY)	Méd. ($/QALY)	(II 80 %) ($/QALY)
Scénario de base	15 000	(11 000; 19 000)	12 000	(9 000; 13 000)
Efficacité vaccinale				
EV_x = CIN2+	13 000	(10 000; 16 000)	12 000	(10 000; 14 000)
DV_{type} = à vie, DV_x = 10 ans	16 000	(13 000; 18 000)	12 000	(10 000; 15 000)
DV_{type} = 20 ans, DV_x = 10 ans	18 000	(14 000; 22 000)	13 000	(10 000; 15 000)
Meilleur scénario pour le bivalent	15 000	(11 000; 19 000)	13 000	(10 000; 15 000)
Coût et QALY				
Fardeau pour les condylomes				
Minimum	15 000	(11 000; 19 000)	13 000	(10 000; 15 000)
Maximum	15 000	(11 000; 19 000)	9 000	(7 000; 10 000)
Fardeau pour les cancers				
Minimum	22 000	(18 000; 24 000)	16 000	(15 000; 18 000)
Maximum	3 000	(< 0; 7 000)	4 000	(2 000; 7 000)
Meilleurs scénarios				
pour le bivalent	3 000	(< 0; 7 000)	4 000	(2 000; 7 000)
pour le quadrivalent	22 000	(18 000; 24 000)	12 000	(11 000; 14 000)

II 80 % : Intervalle d'incertitude à 80 %; Coûts en $ CAN; EV_X : Efficacité vaccinale de la protection croisée; DV_{type} : Durée moyenne de la protection des types du vaccin; DV_x : Durée moyenne de la protection croisée. Meilleur scénario pour le bivalent : 70 % condylome de VPH-6/11, EV_x = CIN2+ excluant VPH-16/18; $DV_{x\ \&\ type}$(biv.) = vie, DV_x(quad.) = 10 ans, DV_{type}(quad.) = 20 ans, fardeau minimum pour les condylomes, fardeau maximum pour les cancers; Meilleur scénario pour le quadrivalent : 90 % condylome de VPH-6/11, fardeau maximum pour les condylomes, fardeau minimum pour les cancers.

Les résultats de l'analyse de différences de prix par dose en fonction du ratio coût-efficacité sont présentés dans le tableau 25. Ces résultats indiquent que, pour obtenir un ratio coût-efficacité égal entre les 2 vaccins, le vaccin bivalent devrait avoir un prix par dose inférieur au vaccin quadrivalent d'environ 12 $ (II 80 % : 9-17 $). Par ailleurs, on estime que le vaccin quadrivalent pourrait avoir un coût jusqu'à 35 $ supérieurs au bivalent pour que son bénéfice additionnel associé à la réduction des condylomes soit considéré comme étant coût-efficace au seuil de 50 000 $/QALY. Autrement dit, le vaccin bivalent devrait coûter 35 $/dose de moins que le quadrivalent pour représenter une alternative économiquement intéressante par rapport au vaccin quadrivalent.

Tableau 25 Différence de prix par dose entre les vaccins quadrivalent et bivalent

	RCE égal		RCE du bénéfice additionnel du vaccin quadrivalent = 50 000 $/QALY	
	Méd. ($)	(II 80 %) ($)	Méd. ($)	(II 80 %) ($)
Scénario de base	12	(9; 17)	35	(29; 49)
Efficacité vaccinale				
EV_x = CIN2+	5	(1; 7)	13	(5; 23)
DV_{type} = 100 ans, DV_x = 10 ans	13	(11; 16)	41	(27; 51)
DV_{type} = 20 ans, DV_x = 10 ans	17	(12; 22)	57	(26; 69)
Paramètres économiques (coûts, QALY)				
Fardeau				
minimum pour les condylomes	7	(4; 11)	14	(6; 34)
maximum pour les condylomes	19	(16; 26)	102	(93; 120)
minimum pour les cancers	16	(15; 20)	38	(33; 51)
maximum pour les cancers	3	(1; 10)	30	(19; 45)

RCE : ratio coût-efficacité; II 80 % : intervalle d'incertitude à 80 %; EV_x = CIN2+ : Efficacité vaccinale de la protection croisée contre les CIN2+ excluant les VPH-16/18; DV_{type} : Durée moyenne de la protection des types du vaccin; DV_x : Durée moyenne de la protection croisée; Meilleur scénario bivalent : 70 % condylomes causés par VPH-6/11, EV_x = CIN2+ excluant les VPH-16/18; $DV_{x\ \&\ type}$(biv.) = Vie, DV_x(quad.) = 10 ans, DV_{type}(quad.) = 20 ans, fardeau minimum pour les condylomes, fardeau maximum pour les cancers; Meilleur scénario quadrivalent : 90 % condylomes causés par les VPH-6/11, fardeau maximum pour les condylomes, fardeau minimum pour les cancers.

14.2.1.3 Discussion des résultats obtenus chez les filles/femmes

Selon les résultats de la présente analyse, à prix égal, dans un programme de vaccination des filles seulement, le vaccin quadrivalent sera très vraisemblablement plus coût-efficace que le vaccin bivalent. De plus, autant l'utilisation du vaccin bivalent que du quadrivalent demeure coût-efficace dans l'ensemble des scénarios analysés. La majorité des études qui ont estimé le coût-efficacité de la vaccination des filles au Canada[259, 281, 282], aux États-Unis[265, 283-288] et au Royaume-Uni[266, 289, 290] présentent des conclusions similaires.

Par ailleurs, pour que les deux vaccins présentent un ratio coût-efficacité équivalent, la présente analyse prédit que le bivalent devrait avoir un prix par dose inférieur au quadrivalent de 12 $ (variant de 3 $ à 19 $ dans l'analyse de sensibilité). L'ampleur de la différence de prix dépendrait principalement : 1) des coûts et des QALY perdus associés aux condylomes; et 2) de la durée de la protection conférée par les vaccins (incluant la protection croisée).

Le coût-efficacité d'un élargissement du programme québécois actuel de vaccination des filles aux femmes de 19 ans et plus ne faisait pas l'objet de la présente analyse. Cependant, si cette stratégie devait être considérée, des études spécifiques pour le Québec pourraient être réalisées avec HPV-ADVISE pour en évaluer les impacts dans la population québécoise. Les études réalisées aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Australie prédisent que la vaccination de rattrapage des filles/femmes, serait coût-efficace jusqu'à 18 ans, mais ne serait pas coût-efficace jusqu'à 24 ou 26 ans[265, 285, 289, 291, 292]. De plus, ces études

concluent que vacciner les femmes de 30 ans et plus ne serait pas une intervention coût-efficace[293]. Le ratio coût-efficacité de la vaccination des femmes plus âgées dépendrait de deux valeurs variant avec l'âge : 1) le pourcentage d'individus susceptibles aux types inclus dans les vaccins et 2) le risque à vie d'infection[265, 285, 289, 291-293]. Les conclusions des études pourraient donc être différentes advenant un taux de réinfection élevé et une forte efficacité vaccinale chez les femmes ayant déjà éliminé une infection par un type de VPH inclus dans le vaccin. Ces résultats, conjugués à la haute couverture du programme de vaccination des filles de 9 à 18 ans au Québec, semblent suggérer que la vaccination des femmes de 19 ans et plus ne serait pas une intervention coût-efficace au Québec.

Il ressort de la présente analyse que les facteurs clés à considérer dans l'évaluation économique des stratégies de vaccination des filles seulement seraient : 1) la durée de la protection conférée par la vaccination (qui est actuellement d'au moins 9 ans et les études pour connaître la durée exacte se poursuivent [voir la section *Vaccins*]); et 2) le fardeau économique associé aux condylomes.

14.2.2 Vaccination des garçons/hommes

14.2.2.1 Vaccination des garçons

Efficacité populationnelle de la vaccination des garçons

Le tableau 26 présente l'impact de l'ajout de la vaccination des garçons aux programmes actuels de vaccination des filles (vaccin quadrivalent pour les deux genres) à 30 ans, 50 ans et 70 ans après le début de la vaccination. Chez les femmes, l'ajout de la vaccination des garçons à celle des filles (couverture de 80 % pour les 2 genres) permettrait d'obtenir, 70 ans après le début de la vaccination, une réduction supplémentaire de 6 % de l'incidence des épisodes CIN2/3 et des cancers du col utérin. La réduction supplémentaire serait moindre pour les autres cancers associés aux VPH (3 % pour les cancers anaux et 2 % pour les cancers vulvaires/vaginaux et oropharyngés) et aucune réduction supplémentaire ne serait obtenue pour les condylomes chez les femmes. Les réductions supplémentaires chez les hommes seraient, 70 ans après le début de la vaccination, de 34 %, 3 % et 9 % pour l'incidence des cancers anaux, péniens et oropharyngés, respectivement, et de 9 % pour l'incidence des condylomes. Les réductions supplémentaires de l'incidence des cancers observées chez les hommes grâce à la vaccination des garçons seraient majoritairement attribuables aux bénéfices chez les HARSAH, puisque nous supposons que ceux-ci ne bénéficient pas de la protection indirecte de la vaccination des filles.

Tableau 26 Impact de la vaccination des garçons et des filles avec le quadrivalent (réduction relative de l'incidence des maladies liées aux VPH pour le scénario de base)

Temps depuis le début de la vaccination	Femmes			Hommes		
	30 ans	50 ans	70 ans	30 ans	50 ans	70 ans
	Méd. % (II 80 %)	Méd. % (II 80 %)	Méd. % (II 80 %)	Méd. % (II 80 %)	Méd. % (II 80 %)	Méd. % (II 80 %)
Impact de la vaccination des filles seulement						
Condylomes	85 (85;85)	85 (85;85)	85 (85;85)	77 (77;77)	77 (77;77)	77 (77;77)
CIN2/3	66 (61;75)	68 (64;77)	68 (63;78)	-	-	-
Cancer						
Col utérin	28 (24;36)	69 (50;73)	80 (73;85)	-	-	-
Anal	10 (9;10)	34 (33;34)	73 (72;74)	3 (3;3)	21 (20;22)	43 (43;45)
Oropharynx	1 (1;1)	18 (18;19)	43 (42;43)	1 (1;1)	17 (15;18)	36 (36;37)
Vulve/vagin	2 (1;2)	22 (21;22)	59 (59;60)	-	-	-
Pénis	-	-	-	1 (1;2)	9 (9;10)	33 (31;34)
Impact de la vaccination des filles et des garçons						
Condylomes	85 (85;85)	85 (85;85)	85 (85;85)	86 (86;86)	86 (86;87)	86 (86;87)
CIN2/3	72 (66;82)	74 (70;82)	74 (69;84)	-	-	-
Cancer						
Col utérin	28 (18;37)	75 (59;79)	87 (75;91)	-	-	-
Anal	10 (10;10)	35 (35;36)	76 (76;77)	5 (5;5)	37 (35;38)	78 (77;79)
Oropharynx	1 (1;1)	19 (18;19)	45 (44;45)	1 (1;1)	19 (18;20)	45 (45;45)
Vulve/vagin	2 (2;2)	22 (21;24)	62 (60;62)	-	-	-
Pénis	-	-	-	2 (1;2)	10 (10;11)	37 (34;38)
Impact supplémentaire de l'ajout des garçons à la vaccination des filles						
Condylomes	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	9 (9;10)	9 (9;10)	9 (9;10)
CIN2/3	6 (5;7)	6 (5;8)	6 (5;8)	-	-	-
Cancer						
Col utérin	0 (-6;5)	6 (1;9)	6 (2;8)	-	-	-
Anal	0 (0;1)	1 (1;2)	3 (3;4)	2 (2;2)	16 (15;16)	34 (33;35)
Oropharynx	0 (0;0)	0 (0;1)	2 (2;2)	0 (0;0)	2 (2;2)	9 (8;9)
Vulve/vagin	0 (0;0)	0 (0;1)	2 (1;3)	-	-	-
Pénis	-	-	-	0 (0;0)	1 (1;1)	3 (3;4)

II 80 % : intervalle d'incertitude à 80 %.

CIN : néoplasie intraepithéliale cervicale (de l'anglais *cervical intraepithelial neoplasia*).

Coût efficacité de la vaccination des garçons

Pour le scénario de base, le ratio coût-efficacité de la vaccination des garçons au Québec (en maintenant la couverture actuelle de 80 % chez les filles avec le quadrivalent) est estimé à 434 000 $/QALY et excède donc largement le seuil de coût-efficacité généralement accepté au Québec. Les résultats des analyses suggèrent que le coût par dose du vaccin (incluant les frais d'administration) devrait être de 12 $ pour que le ratio coût-efficacité de la vaccination des garçons se situe sous le seuil de 50 000 $/QALY. Les analyses de sensibilité

indiquent que, même pour le scénario favorisant le plus la vaccination des garçons (fardeau maximal pour les HARSAH : proportion de HARSAH dans la population masculine = 10 % et risque relatif de maladies associées aux VPH = 17 pour les HARSAH par rapport aux hommes hétérosexuels [tableau 21]), le ratio de coût-efficacité de la vaccination des garçons serait de 180 000 $/QALY. Avec ce scénario, le vaccin devrait coûter 29 $/dose incluant les frais d'administration pour être coût-efficace.

Discussion des résultats des garçons/hommes

Les résultats des analyses suggèrent que la vaccination des garçons ne serait pas coût-efficace. Ce résultat s'explique principalement par le fait que notre modèle prédit que la vaccination des filles occasionnerait des bénéfices importants chez les hommes grâce à l'immunité de groupe. D'ailleurs, en Australie, où un programme de vaccination des filles seulement avec le vaccin quadrivalent est implanté depuis 2007, on observe une réduction de la proportion d'hommes hétérosexuels âgés de moins de 21 ans consultant pour des condylomes, en plus de la réduction observée chez les femmes. Cette baisse est observable à partir de 2007, date à laquelle a débuté le programme de vaccination des filles en Australie. On n'observe cependant aucune réduction de la proportion de HARSAH consultant pour des condylomes. On attribue donc la réduction des condylomes chez les hommes hétérosexuels à l'immunité de groupe conférée aux garçons/hommes par la vaccination des filles[178, 180].

Selon les résultats de la présente analyse, une réduction supplémentaire de 34 % (II 80 % : 33-35 %) de l'incidence des cancers anaux serait observée chez les hommes 70 ans après le début de la vaccination des garçons. L'importance de cette réduction supplémentaire s'explique par le fait que le modèle prédit que plus du tiers des cancers anaux (tableau 21) seraient diagnostiqués chez les HARSAH (3 % des hommes, tableau 21) et que ceux-ci ne seraient pas protégés par la vaccination des filles. Cette réduction supplémentaire représente, en chiffres absolus, 12 nouveaux cas de cancer anal de moins par an chez les hommes au Québec.

La réduction supplémentaire de l'incidence des condylomes observée chez les hommes (9 % [II 80 % : 9-10 %]) 70 ans après le début de la vaccination équivaut approximativement à la fraction des condylomes qui sont diagnostiqués chez les HARSAH (tableau 21). Cela correspond à une réduction supplémentaire moyenne de 325 cas de condylomes par an sur 70 ans, alors que le programme actuel serait en mesure d'en prévenir environ 6 400 par an en moyenne sur les 70 premières années du programme de vaccination (tableau 23). La réduction supplémentaire de l'incidence des cancers anaux et des condylomes que procure la vaccination des garçons/hommes ne suffirait pas, selon la présente analyse, à rendre cette intervention coût-efficace. Pour que la vaccination des garçons soit coût-efficace, le coût par dose du vaccin devrait être de 12 $ (incluant 10 $ de coûts d'administration) et d'au plus 29 $ avec un fardeau maximum chez les HARSAH (tableau 21).

D'après une étude américaine réalisée par Chesson *et al.*[287], à couverture égale, le ratio coût-efficacité incrémentiel de la vaccination des garçons (versus la vaccination des filles seulement) augmente exponentiellement avec l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles, excédant le seuil de coût-efficacité de 50 000 $/QALY ($ US 2008) autour

d'une couverture vaccinale chez les filles de 35 %. Au-delà d'une couverture vaccinale de 35 % chez les filles, la majorité des estimations de coût-efficacité recensées[265, 266, 291, 294] indiquent, en accord avec Chesson *et al*., que la vaccination des garçons ne serait pas une intervention coût-efficace en raison de la protection indirecte dont ils bénéficient déjà via la vaccination des filles. Seule l'étude publiée par Elbasha *et al*.[295] indique que la vaccination des garçons serait coût-efficace, malgré une couverture élevée chez les filles[295]. Les ratios coût-efficacité moindres prédits par cette étude, en comparaison avec les autres études, pourraient s'expliquer par l'estimation d'un impact moins important de la vaccination des filles sur l'incidence des cancers liés aux VPH et des condylomes, ce qui permettrait d'obtenir des réductions d'incidence supplémentaires plus importantes avec l'ajout de la vaccination des garçons[295].

Contrairement aux études antérieures de coût-efficacité de la vaccination des garçons, la présente analyse inclut tous les cancers associés aux VPH, ainsi que les HARSAH. Cependant, les prédictions du modèle demeurent soumises aux limites imposées par le manque de données épidémiologiques (sur la transmissibilité des VPH, l'immunité naturelle et son impact sur le taux de réinfection, la prévalence de l'infection chez les hommes et l'histoire naturelle de l'infection et des maladies associées aux VPH) et l'incertitude que les données existantes comportent.

Les points suivants sont des aspects clés à considérer dans l'analyse du coût-efficacité de la vaccination des garçons : 1) l'immunité de groupe chez les garçons est vraisemblablement importante, ce qui résulte, dans les analyses, en des gains supplémentaires limités pour l'ajout de la vaccination des garçons à celle des filles) et 2) même si le fardeau des maladies associées aux VPH chez les HARSAH est grand et que ceux-ci ne bénéficient pas de la protection indirecte que procure la vaccination des filles chez les hétérosexuels, le fardeau des HARSAH ne représenterait pas (même avec un fardeau maximum chez les HARSAH [tableau 21]) une fraction suffisante du fardeau VPH de la population masculine québécoise pour que la vaccination des garçons soit coût-efficace.

14.2.3 Vaccination ciblée des HARSAH

Les maladies associées aux VPH représentent un important fardeau pour les HARSAH et ceux-ci bénéficieraient probablement peu de la protection indirecte de la vaccination des filles, tel que cela est observé en Australie pour les condylomes dans les études de Read *et al*.[180] et Fairley *et al*.[178]. Une vaccination ciblée des HARSAH demeure une stratégie à évaluer. Toutefois, pour être efficace et coût-efficace, la vaccination des HARSAH devrait être faite, alors que ceux-ci sont encore susceptibles aux types de VPH inclus dans les vaccins et que l'efficacité vaccinale est optimale, donc idéalement avant l'initiation de leur activité sexuelle.

La seule analyse ayant évalué le ratio coût-efficacité d'une vaccination ciblée des HARSAH à ce jour est celle de Kim en 2010. Cette étude suggère que la vaccination des HARSAH pourrait être coût-efficace si elle rejoint assez de HARSAH susceptibles aux types de VPH inclus dans le vaccin[296]. Toutefois, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence, car elle ne tient pas compte de l'histoire naturelle de l'infection par les VPH et des

dynamiques de transmission. D'autres études doivent être réalisées, afin d'estimer le ratio coût-efficacité d'une vaccination ciblée des HARSAH.

Le pourcentage des HARSAH qui sont susceptibles aux types inclus dans le vaccin et l'efficacité vaccinale chez ceux qui ont éliminé une infection d'un type de VPH inclus dans le vaccin seront vraisemblablement des facteurs clés dans l'estimation du coût-efficacité de l'intervention et devraient faire l'objet d'études futures.

15 PROPOSITIONS

Le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), un avis portant sur les trois questions suivantes :

1) L'objectif du programme de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) tel que recommandé par le CIQ, soit de réduire la morbidité et la mortalité entraînées par le cancer du col utérin, doit-il être maintenu (ou élargi)?
2) En fonction de la réponse à la question précédente, peut-on considérer les deux vaccins équivalents pour l'atteinte de l'objectif sanitaire?
3) En corollaire, quelle est la recommandation de l'INSPQ quant à l'inclusion des garçons dans le programme de vaccination contre les VPH?

Dans sa démarche visant à répondre à ces questions, l'INSPQ a formé un Comité scientifique *ad hoc* sur la vaccination contre les VPH qui est composé des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) et d'experts et de personnes clés dans les domaines suivants : infectiologie, gynécologie, cancérologie, infections transmissibles sexuellement, pédiatrie, médecine familiale, sciences infirmières, anthropologie, éthique, épidémiologie et santé publique. L'objectif qui a rassemblé la majorité des participants au comité scientifique ad hoc est le suivant :

- ✓ Réduction de l'incidence, de la morbidité et de la mortalité des cancers, des lésions précancéreuses et des autres maladies associées aux VPH.

Le comité est d'avis que les données dont nous disposons concernant l'immunogénicité et l'efficacité clinique du vaccin quadrivalent contre les VPH et les résultats préliminaires des études de phase IV dans d'autres pays, nous indiquent que le programme instauré au Québec, comportant l'immunisation de routine des filles en quatrième année du primaire et un rattrapage jusqu'à l'âge de 18 ans avec un vaccin quadrivalent, sera efficace pour réduire le fardeau des lésions précancéreuses et cancéreuses attribuables aux VPH ainsi que des condylomes, dans la population cible. Un impact indirect considérable est également attendu dans la population masculine hétérosexuelle, tant au niveau des condylomes que de certains cancers, avec la couverture vaccinale actuellement atteinte (± 80 %) chez les filles. Par ailleurs, les résultats des modélisations indiquent que ce programme sera coût-efficace (< 20 000 $/QALY), en fonction des normes généralement acceptées au Québec.

Le remplacement du vaccin quadrivalent (GARDASIL®) par le vaccin bivalent (CERVARIX^{MC}) impliquerait un abandon de la prévention des maladies causées par les VPH de types 6 et 11, tels que les condylomes et potentiellement la papillomatose laryngée. Par contre, la prévention des cancers pourrait être légèrement améliorée dans l'hypothèse d'une protection croisée plus importante contre certains types oncogènes, conférée par le vaccin bivalent. Les analyses économiques réalisées au Québec démontrent que pour être aussi coût-efficace que le quadrivalent, le coût du bivalent devrait être bien inférieur à celui du quadrivalent. La majorité des membres du comité scientifique a exprimé des réserves face à un éventuel abandon de la protection contre les condylomes (tant chez les filles par protection directe que chez les garçons par l'immunité de groupe). Cet abandon pourrait également entraîner des réactions négatives de la part des professionnels de la santé et de

la population. Par contre, le remplacement du vaccin quadrivalent par le vaccin bivalent pourrait permettre une minimisation des coûts du programme, dans l'éventualité où le coût du vaccin bivalent soit nettement moindre que celui du quadrivalent.

L'efficacité du vaccin quadrivalent chez les hommes est bien démontrée. Par contre, l'ajout d'une vaccination universelle des préadolescents n'aurait qu'un effet marginal sur le fardeau de la maladie dans la population masculine hétérosexuelle, pour autant que la couverture vaccinale dans la population féminine soit maintenue. L'avantage le plus important d'un programme gratuit de vaccination des garçons serait de réduire, chez ceux qui auront plus tard des relations sexuelles avec des hommes, le fardeau des condylomes et de certains cancers, parce qu'ils auront été vaccinés au moment où l'efficacité vaccinale est la meilleure (c'est-à-dire avant le début des relations sexuelles). Par contre, au coût actuel du vaccin quadrivalent, une extension du programme à l'ensemble des garçons préadolescents, afin de mieux protéger une minorité d'entre eux ne serait pas coût-efficace (> 180 000 $/QALY), en fonction des normes généralement acceptées. L'implantation d'un programme gratuit de vaccination de tous les garçons pourrait être justifiée par des considérations politiques et d'équité, principalement envers les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), mais non par des arguments d'impact épidémiologique substantiel ou d'efficience du programme. Advenant une réduction considérable du coût du vaccin quadrivalent, de telles conclusions pourraient être modifiées.

Une extension du programme actuel dans le but d'offrir la gratuité du vaccin aux femmes âgées de 18 ans et plus aurait probablement un impact limité sur le fardeau des maladies causées par les VPH dans cette population. L'ampleur de la réduction est difficile à préciser pour chacune des tranches d'âge. L'efficacité vaccinale diminue lorsque la vaccination a lieu après le début de l'activité sexuelle. Environ 50 % de la population des femmes de 18 à 20 ans seraient déjà vaccinées, puisqu'elles ont été ciblées par le programme de rattrapage, depuis 2008. Le coût d'une telle stratégie serait substantiel, car trois doses du vaccin devraient être administrées en dehors du milieu scolaire. Les ratios coût-efficacité d'une telle extension seraient certainement moins favorables que ceux générés par le programme scolaire actuel visant les filles de moins de 18 ans. Il existe, par ailleurs, beaucoup d'incertitudes sur la faisabilité et la couverture vaccinale qui pourrait être atteinte par un tel ajout au programme.

La mise en place de projets pilotes visant une vaccination ciblée des HARSAH pourrait être explorée, considérant que la vaccination gratuite de l'ensemble des préadolescents n'est pas une stratégie efficiente au coût actuel des vaccins. Les évidences scientifiques suggèrent que l'efficacité d'une telle stratégie où le vaccin serait principalement administré après le début des relations sexuelles pourrait être limitée. De plus, la faisabilité, l'acceptabilité et le coût d'un tel programme n'ont pas été bien évalués. Des études devraient être réalisées pour examiner ces dimensions.

La vaccination de certains autres sous-groupes de la population jugés plus à risque d'acquérir des maladies liées aux VPH (ex. : les Autochtones) ou d'en développer des complications (ex. : personnes atteintes de certaines maladies chroniques) pourrait également être explorée et une analyse attentive et spécifique de cette question devrait être réalisée, ce qui n'a pas été possible de faire dans le cadre de l'actuel avis.

16 AUTRES CONSIDÉRATIONS

Puisque les vaccins contre les VPH ne protègent pas contre tous les types de VPH oncogènes et que les femmes sexuellement actives peuvent avoir été infectées avant la vaccination, toutes les femmes, vaccinées ou non, devraient participer aux activités de dépistage du cancer du col en place au Québec. De plus, la vaccination contre les VPH ne protégeant pas contre toutes les infections transmises sexuellement, toutes les personnes, vaccinées ou pas, doivent adopter et maintenir des comportements sexuels sécuritaires et être dépistées selon les recommandations en vigueur.

Dans le cadre du présent avis, le comité n'a pas étudié ni discuté en profondeur les calendriers de vaccination (par exemple, le calendrier allongé pour la vaccination en 4e année du primaire (0,6, 60 mois) et la nécessité de la troisième dose à 60 mois). Les membres du comité proposent que les calendriers de vaccination recommandés dans l'avis de l'INSPQ publié en 2007 « Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec » soient maintenus, pour l'instant.

Questions de recherche :

- Efficacité d'un programme de vaccination contre les VPH à deux doses espacées de six mois;
- Immunogénicité et efficacité d'un calendrier utilisant les deux vaccins;
- Persistance des anticorps et de la mémoire immunitaire à long terme et l'effet d'une dose de rappel donnée 5, 10 ou 15 ans après la primovaccination;
- Impact du programme sur la fréquence des lésions précancéreuses, les interventions reliées et les ressources;
- Acceptabilité de la vaccination par les garçons et leurs parents;
- Efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées;
- Stratégies pour rejoindre (de manière efficace, efficiente et acceptable) des sous-groupes à vacciner (ex. : HARSAH), si une approche sélective est envisagée;
- Impact de la vaccination des garçons sur la transmission des infections à VPH des garçons vers les filles et sur la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses chez ces dernières;
- Efficacité vaccinale parmi les personnes qui ont réussi à éliminer une infection;
- Efficacité vaccinale sur la prévention des cancers oropharyngés;
- Durée de l'efficacité vaccinale contre les types contenus dans les vaccins et contre ceux n'y étant pas inclus (protection croisée);
- Stratégies acceptables et efficaces pour promouvoir la vaccination contre les VPH dans le cadre du programme universel, afin de maintenir une haute couverture vaccinale;

RÉFÉRENCES

1. Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9.

2. Bosch, F. X., Lorincz, A., Munoz, N., Meijer, C. J., Shah, K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55(4):244-65.

3. Munoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Eng J Med. 2003;348(6):518-527.

4. Li, N., Franceschi, S., Howell-Jones, R., Snijders, P. J., Clifford, G. M. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer. 2011;128(4):927-35.

5. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., *et al.* A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009;10(4):321-2.

6. Bruni, L., Diaz, M., Castellsague, X., Ferrer, E., Bosch, F. X., de Sanjose, S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010;202(12):1789-99.

7. Tricco, A. C., Ng, C. H., Gilca, V., Anonychuk, A., Pham, B., Berliner, S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: Systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011;11:235.

8. Giuliano, A. R., Nielson, C. M., Flores, R., Dunne, E. F., Abrahamsen, M., Papenfuss, M. R., *et al.* The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. J Infect Dis. 2007;196(8):1146-52.

9. Nielson, C. M., Flores, R., Harris, R. B., Abrahamsen, M., Papenfuss, M. R., Dunne, E. F., *et al.* Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(6):1107-14.

10. Smith, J. S., Gilbert, P. A., Melendy, A., Rana, R. K., Pimenta, J. M. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. J Adolesc Health. 2011;48(6):540-52.

11. Giuliano, A. R., Lee, J. H., Fulp, W., Villa, L. L., Lazcano, E., Papenfuss, M. R., *et al.* Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. Lancet. 2011;377(9769):932-40.

12. Dunne, E. F., Nielson, C. M., Stone, K. M., Markowitz, L. E., Giuliano, A. R. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. J Infect Dis. 2006;194(8):1044-57.

13. Richardson, H., Franco, E., Pintos, J., Bergeron, J., Arella, M., Tellier, P. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. Sex Transm Dis. 2000;27(2):79-86.

14. Richardson, H., Kelsall, G., Tellier, P., Voyer, H., Abrahamowicz, M., Ferenczy, A., *et al.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(6):485-90.

15. Mayrand, M. H., Duarte-Franco, E., Coutlee, F., Rodrigues, I., Walter, S. D., Ratnam, S., *et al.* Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). Int J Cancer. 2006;119(3):615-23.

16. Hamlin-Douglas, L. K., Coutlee, F., Roger, M., Franco, E. L., Brassard, P. Prevalence and age distribution of human papillomavirus infection in a population of Inuit women in Nunavik, Quebec. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(11):3141-9.

17. Burchell, A. N., Tellier, P. P., Hanley, J., Coutlee, F., Franco, E. L. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. Epidemiology. 2010;21(1):31-7.

18. de Pokomandy, A., Rouleau, D., Ghattas, G., Vezina, S., Cote, P., Macleod, J., *et al.* Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. J Infect Dis. 2009;199(7):965-73.

19. Kreimer, A. R., Bhatia, R. K., Messeguer, A. L., Gonzalez, P., Herrero, R., Giuliano, A. R. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. Sex Transm Dis. 2010;37(6):386-91.

20. Kreimer, A. R., Villa, A., Nyitray, A. G., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Smith, D., *et al.* The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(1):172-82.

21. Gillison, M. L., Broutian, T., Pickard, R. K., Tong, Z. Y., Xiao, W., Kahle, L., *et al.* Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. JAMA. 2012;307(7):693-703.

22. Pintos, J., Black, M. J., Sadeghi, N., Ghadirian, P., Zeitouni, A. G., Viscidi, R. P., *et al.* Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. Oral Oncol. 2008;44(3):242-50.

23. Pagliusi, S. R., Dillner, J., Pawlita, M., Quint, W. G., Wheeler, C. M., Ferguson, M. Chapter 23: International Standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays--an update. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/193-200.

24. Newall, A. T., Brotherton, J. M., Quinn, H. E., McIntyre, P. B., Backhouse, J., Gilbert, L., *et al.* Population seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in men, women, and children in Australia. Clin Infect Dis. 2008;46(11):1647-55.

25. Markowitz, L. E., Sternberg, M., Dunne, E. F., McQuillan, G., Unger, E. R. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. J Infect Dis. 2009;200(7):1059-67.

26. Moscicki, A. B., Schiffman, M., Kjaer, S., Villa, L. L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S42-51.

27. Trottier, H., et Franco, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006;24 Suppl 1:S1-15.

28. Schiffman, M., Kjaer, S. K. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003(31):14-9.

29. Burchell, A. N., Richardson, H., Mahmud, S. M., Trottier, H., Tellier, P. P., Hanley, J., *et al.* Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. Am J Epidemiol. 2006;163(6):534-43.

30. Manhart, L. E., Koutsky, L. A. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. Sex Transm Dis. 2002;29(11):725-35.

31. D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W. M., *et al.* Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. N Engl J Med. 2007;356(19):1944-56.

32. Smith, E. M., Ritchie, J. M., Summersgill, K. F., Klussmann, J. P., Lee, J. H., Wang, D., *et al.* Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. Int J Cancer. 2004;108(5):766-72.

33. Gillison, M. L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., *et al.* Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2008;100(6):407-20.

34. Koutsky, L. A., Galloway, D. A., Holmes, K. K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Epidemiol Rev. 1988;10:122-63.

35. Syrjanen, K., Hakama, M., Saarikoski, S., Vayrynen, M., Yliskoski, M., Syrjanen, S., *et al.* Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis. 1990;17(1):15-9.

36. Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Lowy, D. R. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. Cancer. 2008;113(10 Suppl):3036-46.

37. Insinga, R. P., Liaw, K. L., Johnson, L. G., Madeleine, M. M. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(7):1611-22.

38. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893-917.

39. de Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11(11):1048-56.

40. Clifford, G. M., Gallus, S., Herrero, R., Munoz, N., Snijders, P. J., Vaccarella, S., *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet. 2005;366(9490):991-8.

41. Clifford, G. M., Rana, R. K., Franceschi, S., Smith, J. S., Gough, G., Pimenta, J. M. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(5):1157-64.

42. Smith, J. S., Lindsay, L., Hoots, B., Keys, J., Franceschi, S., Winer, R., *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer. 2007;121(3):621-32.

43. Castellsague, X., Diaz, M., de Sanjose, S., Munoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst. 2006;98(5):303-15.

44. Coutlee, F., Ratnam, S., Ramanakumar, A. V., Insinga, R. R., Bentley, J., Escott, N., *et al.* Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. J Med Virol. 2011;83(6):1034-41.

45. Khan, M. J., Castle, P. E., Lorincz, A. T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D. R., *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1072-9.

46. Kjaer, S. K., Frederiksen, K., Munk, C., Iftner, T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst. 2010;102(19):1478-88.

47. Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., Franceschi, S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(2):467-75.

48. De Vuyst, H., Clifford, G. M., Nascimento, M. C., Madeleine, M. M., Franceschi, S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. Int J Cancer. 2009;124(7):1626-36.

49. Smith, J. S., Backes, D. M., Hoots, B. E., Kurman, R. J., Pimenta, J. M. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. Obstet Gynecol. 2009;113(4):917-24.

50. Hoots, B. E., Palefsky, J. M., Pimenta, J. M., Smith, J. S. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. Int J Cancer. 2009;124(10):2375-83.

51. Backes, D. M., Kurman, R. J., Pimenta, J. M., Smith, J. S. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control. 2009;20(4):449-57.

52. Giuliano, A. R., Tortolero-Luna, G., Ferrer, E., Burchell, A. N., de Sanjose, S., Kjaer, S. K., *et al.* Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. Vaccine. 2008;26 Suppl 10:K17-28.

53. Patel, P., Hanson, D. L., Sullivan, P. S., Novak, R. M., Moorman, A. C., Tong, T. C., *et al.* Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med. 2008;148(10):728-36.

54. Saleem, A. M., Paulus, J. K., Shapter, A. P., Baxter, N. N., Roberts, P. L., Ricciardi, R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. Obstet Gynecol. 2011;117(3):643-9.

55. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Gilbert, E. S., Chen, B. E., Storm, H., Lynch, C. F., *et al.* Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. J Natl Cancer Inst. 2007;99(21):1634-43.

56. Micali, G., Nasca, M. R., Innocenzi, D., Schwartz, R. A. Penile cancer. J Am Acad Dermatol. 2006;54(3):369-91; quiz 391-4.

57. Parkin, D. M., Bray, F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S11-S25.

58. Herrero, R., Castellsague, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., *et al.* Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst. 2003;95(23):1772-83.

59. Termine, N., Panzarella, V., Falaschini, S., Russo, A., Matranga, D., Lo Muzio, L., *et al.* HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). Ann Oncol. 2008;19(10):1681-90.

60. Hobbs, C. G., Sterne, J. A., Bailey, M., Heyderman, R. S., Birchall, M. A., Thomas, S. J. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol. 2006;31(4):259-66.

61. Syrjanen, S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii243-5.

62. Cleveland, J. L., Junger, M. L., Saraiya, M., Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Epstein, J. B. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: implications for dentistry. J Am Dent Assoc. 2011;142(8):915-24.

63. Chung, C. H., Gillison, M. L. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. Clin Cancer Res. 2009;15(22):6758-62.

64. Dayyani, F., Etzel, C. J., Liu, M., Ho, C. H., Lippman, S. M., Tsao, A. S. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Head Neck Oncol. 2010;2:15.

65. Nasman, A., Attner, P., Hammarstedt, L., Du, J., Eriksson, M., Giraud, G., *et al.* Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? Int J Cancer. 2009;125(2):362-6.

66. Blomberg, M., Nielsen, A., Munk, C., Kjaer, S. K. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. Int J Cancer. 2011;129(3):733-41.

67. Hocking, J. S., Stein, A., Conway, E. L., Regan, D., Grulich, A., Law, M., *et al.* Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. Br J Cancer. 2011;104(5):886-91.

68. Hammarstedt, L., Dahlstrand, H., Lindquist, D., Onelov, L., Ryott, M., Luo, J., *et al.* The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. Acta Otolaryngol. 2007;127(9):988-92.

69. Auluck, A., Hislop, G., Bajdik, C., Poh, C., Zhang, L., Rosin, M. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. Cancer. 2010;116(11):2635-44.

70. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Anderson, W. F., Gillison, M. L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol. 2008;26(4):612-9.

71. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E., *et al.* Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011;29(32):4294-301.

72. Sturgis, E. M., Cinciripini, P. M. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? Cancer. 2007;110(7):1429-35.

73. Attner, P., Du, J., Nasman, A., Hammarstedt, L., Ramqvist, T., Lindholm, J., *et al.* The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. Int J Cancer. 2010;126(12):2879-84.

74. St Guily, J. L., Jacquard, A. C., Pretet, J. L., Haesebaert, J., Beby-Defaux, A., Clavel, C., *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. J Clin Virol. 2011;51(2):100-4.

75. Aubin, F., Pretet, J. L., Jacquard, A. C., Saunier, M., Carcopino, X., Jaroud, F., *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). Clin Infect Dis. 2008;47(5):610-5.

76. Garland, S. M., Steben, M., Sings, H. L., James, M., Lu, S., Railkar, R., *et al.* Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. J Infect Dis. 2009;199(6):805-14.

77. Drolet, M., Brisson, M., Maunsell, E., Franco, E. L., Coutlee, F., Ferenczy, A., *et al.* The impact of anogenital warts on health-related quality of life: a 6-month prospective study. Sex Transm Dis. 2011;38(10):949-56.

78. Lacey, C. J., Lowndes, C. M., Shah, K. V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S35-41.

79. Dinh, T. H., Sternberg, M., Dunne, E. F., Markowitz, L. E. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999--2004. Sex Transm Dis. 2008;35(4):357-60.

80. Kliewer, E. V., Demers, A. A., Elliott, L., Lotocki, R., Butler, J. R., Brisson, M. Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. Sex Transm Dis. 2009;36(6):380-6.

81. Marra, F., Ogilvie, G., Colley, L., Kliewer, E., Marra, C. A. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. Sex Transm Infect. 2009;85(2):111-5.

82. Donne, A. J., Clarke, R. Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children. Int J STD AIDS. 2010;21(6):381-5.

83. Silverberg, M. J., Thorsen, P., Lindeberg, H., Grant, L. A., Shah, K. V. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol. 2003;101(4):645-52.

84. Wang, S. S., Sherman, M. E., Hildesheim, A., Lacey, J. V., Jr., Devesa, S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. Cancer. 2004;100(5):1035-44.

85. Bray, F., Carstensen, B., Moller, H., Zappa, M., Zakelj, M. P., Lawrence, G., *et al.* Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(9):2191-9.

86. Louchini, R., Goggin, P., Steben, M. The evolution of HPV-related anogenital cancers reported in Quebec - Incidence rates and survival probabilities. Chronic Dis Can. 2008;28(3):99-106.

87. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer. Toronto, Canada, 2011.

88. Cress, R. D., Holly, E. A. Incidence of anal cancer in California: increased incidence among men in San Francisco, 1973-1999. Prev Med. 2003;36(5):555-60.

89. Butler, J. R. G., Kliewer, E. V., Demers, A. A. The Cost of Treating Anogenital Warts in Manitoba, Canada. 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Beijing International Convention Center, China, November 3-10, 2007.

90. Campisi, P., Hawkes, M., Simpson, K. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. The Laryngoscope. 2010;120(6):1233-45.

91. Rodier, C., Lapointe, A., Dal Soglio, D., Mayrand, M. H., Coutlée, F., Roger, M., *et al.* Juvenile Respiratory Papillomatosis Risk Factors for Severity. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.

92. Groupe de travail sur les lignes directrices pour le dépistage du cancer du col utérin au Québec. Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011. 40 p.

93. Merck Frosst Canada ltée. GARDASIL - Vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18). Québec: Merck Frosst Canada Ltée, 2011. 63 p.

94. GlaxoSmithKline. CERVARIX - Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted). Québec: GlaxoSmithKline, 2011. 52 p.

95. Stanley, M. HPV vaccines. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20(2):279-93.

96. National Advisory Committee on Immunization. Statement on human papillomavirus vaccine. Can Commun Dis Rep. 2007;33(DCC-2):1-32.

97. Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Offit, P. A. Vaccines. Fifth Edition, Stanley, A., Plotkin and Walter A. Orenstein, Philadelphia, 2008, 1725 p.

98. Paavonen, J., Naud, P., Salmeron, J., Wheeler, C. M., Chow, S. N., Apter, D., *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet. 2009;374(9686):301-14.

99. Chang, Y., Brewer, N. T., Rinas, A. C., Schmitt, K., Smith, J. S. Evaluating the impact of human papillomavirus vaccines. Vaccine. 2009;27(32):4355-62.

100. Lin, K., Doolan, K., Hung, C. F., Wu, T. C. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. J Formos Med Assoc. 2010;109(1):4-24.

101. Campo, M. S., Roden, R. B. Papillomavirus prophylactic vaccines: established successes, new approaches. J Virol. 2010;84(3):1214-20.

102. National Advisory Comittee on Immunization. Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Canada Communicable Disease Report. 2012;38(ACS-1):1-62.

103. Cho, H. J., Oh, Y. K., Kim, Y. B. Advances in human papilloma virus vaccines: a patent review. Expert Opin Ther Pat. 2011;21(3):295-309.

104. Center for diseases control and prevention. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(20):626-9.

105. Krajden, M., Karunakaran, K., So, S., Palefsky, J. M., Sharma, R., Cook, D., *et al.* Prevalence of human papillomavirus 16 and 18 neutralizing antibodies in prenatal women in British Columbia. Clin Vaccine Immunol. 2009;16(12):1840-3.

106. Krajden, M., Dobson, S., Cook, D., Chow, R., Yu, A., McNeil, S., *et al.* Does Merck Clia Accurately detect HPV-18 antibodies in vaccinated subjects? Oral presention. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.

107. Wideroff, L., Schiffman, M. H., Nonnenmacher, B., Hubbert, N., Kirnbauer, R., Greer, C. E., *et al.* Evaluation of seroreactivity to human papillomavirus type 16 virus-like particles in an incident case-control study of cervical neoplasia. J Infect Dis. 1995;172(6):1425-30.

108. Ferguson, M., Wilkinson, D. E., Zhou, T. WHO meeting on the standardization of HPV assays and the role of the WHO HPV Laboratory Network in supporting vaccine introduction held on 24-25 January 2008, Geneva, Switzerland. Vaccine. 2009;27(3):337-47.

109. Pastrana, D. V., Buck, C. B., Pang, Y. Y., Thompson, C. D., Castle, P. E., FitzGerald, P. C., *et al.* Reactivity of human sera in a sensitive, high-throughput pseudovirus-based papillomavirus neutralization assay for HPV16 and HPV18. Virology. 2004;321(2):205-16.

110. Nardelli-Haefliger, D., Roden, R., Balmelli, C., Potts, A., Schiller, J., De Grandi, P. Mucosal but not parenteral immunization with purified human papillomavirus type 16 virus-like particles induces neutralizing titers of antibodies throughout the estrous cycle of mice. J Virol. 1999;73(11):9609-13.

111. Opalka, D., Lachman, C. E., MacMullen, S. A., Jansen, K. U., Smith, J. F., Chirmule, N., *et al.* Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 by a multiplexed luminex assay. Clin Diagn Lab Immunol. 2003;10(1):108-15.

112. Opalka, D., Matys, K., Bojczuk, P., Green, T., Gesser, R., Saah, A., *et al.* Multiplexed serologic assay for nine anogenital human papillomavirus types. Clin Vaccine Immunol. 2010;17(5):818-27.

113. Viscidi, R. P., Schiffman, M., Hildesheim, A., Herrero, R., Castle, P. E., Bratti, M. C., *et al.* Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(2):324-7.

114. Stanley, M. A. Immune responses to human papilloma viruses. Indian J Med Res. 2009;130(3):266-76.

115. WHO. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(15):118-31.

116. Breitburd, F., Kirnbauer, R., Hubbert, N. L., Nonnenmacher, B., Trin-Dinh-Desmarquet, C., Orth, G., *et al.* Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. J Virol. 1995;69(6):3959-63.

117. Suzich, J. A., Ghim, S. J., Palmer-Hill, F. J., White, W. I., Tamura, J. K., Bell, J. A., *et al.* Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(25):11553-7.

118. Ma, B., Roden, R., Wu, T. C. Current status of human papillomavirus vaccines. J Formos Med Assoc. 2010;109(7):481-3.

119. Garcia-Sicilia, J., Schwarz, T. F., Carmona, A., Peters, K., Malkin, J. E., Tran, P. M., *et al.* Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. J Adolesc Health. 2010;46(2):142-51.

120. Schwarz, T. F., Spaczynski, M., Schneider, A., Wysocki, J., Galaj, A., Perona, P., *et al.* Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. Vaccine. 2009;27(4):581-587.

121. Stanley, M., Gissmann, L., Nardelli-Haefliger, D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. Vaccine. 2008;26 Suppl 10:K62-7.

122. Einstein, M. H., Baron, M., Levin, M. J., Chatterjee, A., Edwards, R. P., Zepp, F., *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin. 2009;5(10):705-19.

123. Dobson, S., Dawar, M., Kollmann, T., McNeil, S., Halperin, S., Langley, J., *et al.* A two dose HPV vaccine schedule in girls: immunogenicity at 24 months. Poster presentation. 26th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops, Montréal, July 3-8, 2010.

124. Krajden, M., Cook, D., Yu, A., Chow, R., Mei, W., McNeil, S., *et al.* Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. Clin Vaccine Immunol. 2011;18(3):418-23.

125. Evaluation of the safety and immunogenicity of an investigational vaccination regimen administered in healthy females aged 9 – 25 years as compared to GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine 580299 given as a 2-dose or as the standard 3-dose schedule. Available at: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/20262.pdf.

126. Kuehn, B. M. Two doses of HPV vaccine may be sufficient. JAMA. 2011;306(15):1643.

127. De Carvalho, N., Teixeira, J., Roteli-Martins, C. M., Naud, P., De Borba, P., Zahaf, T., *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. Vaccine. 2010;28(38):6247-55.

128. Joura, E. A., Kjaer, S. K., Wheeler, C. M., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., *et al.* HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. Vaccine. 2008;26(52):6844-51.

129. Frazer, I. H. Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination. Gynecol Oncol. 2010;118(1 Suppl):S8-11.

130. Stanley, M. Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection. Gynecol Oncol. 2010;118(1 Suppl):S2-7.

131. Fraser, C., Tomassini, J. E., Xi, L., Golm, G., Watson, M., Giuliano, A. R., *et al.* Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. Vaccine. 2007;25(21):4324-33.

132. David, M. P., Van Herck, K., Hardt, K., Tibaldi, F., Dubin, G., Descamps, D., *et al.* Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. Gynecol Oncol. 2009;115(3 Suppl):S1-6.

133. Petaja, T., Keranen, H., Karppa, T., Kawa, A., Lantela, S., Siitari-Mattila, M., *et al.* Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. J Adolesc Health. 2009;44(1):33-40.

134. Reisinger, K., Block, S. L., Lazcano-Ponce, E., Samakoses, R., Esser, M. T., Erick, J., *et al.* Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like particle vaccine in preadolescents and adolescents. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(3):201-09.

135. Einstein, M. H., Baron, M., Levin, M. J., Chatterjee, A., Fox, B., Scholar, S., *et al.* Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: Follow-up from Months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. Human vaccines. 2011;7(12):1343-58.

136. 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.

137. Moscicki, A. B., Wheeler, C. M., Romanowski, B., Hedrick, J., Gall, S., Ferris, D., *et al.* Anamnestic Response Elicited by a Fourth dose of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Young Women. Abstract presented at Eurogin 2010 congress, Monte Carlo (Monaco), 17-20 fevrier 2010.

138. Stanley, M. Introduction. The human papillomavirus VLP vaccines. Gynecol Oncol. 2010;118(1 Suppl):S1.

139. Schiller, J. T., Day, P. M., Kines, R. C. Current understanding of the mechanism of HPV infection. Gynecol Oncol. 2010;118(1 Suppl):S12-7.

140. Castellsague, X., Munoz, N., Pitisuttithum, P., Ferris, D., Monsonego, J., Ault, K., *et al.* End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. Br J Cancer. 2011;105(1):28-37.

141. Wheeler, C. M., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Perez, G., *et al.* The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16-26 Years. J Infect Dis. 2009;199(7):936-44.

142. Einstein, M. H., Baron, M., Levin, M. J., Chatterjee, A., Fox, B., Scholar, S., *et al.* Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin. 2011;7(12):1359-73.

143. Kemp, T. J., Hildesheim, A., Safaeian, M., Dauner, J. G., Pan, Y., Porras, C., *et al.* HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. Vaccine. 2011;29(11):2011-4.

144. McKeage, K., Romanowski, B. Spotlight on AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix(R)). BioDrugs. 2011;25(4):265-9.

145. Neuzil, K. M., Canh do, G., Thiem, V. D., Janmohamed, A., Huong, V. M., Tang, Y., *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. JAMA. 2011;305(14):1424-31.

146. Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine GSK580299 administered according to an alternative dosing schedule as compared to the standard dosing schedule in young female subjects aged 15-25 years. Available at: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/20262.pdf.

147. Dobson, S., Dawar, M., Money, D., Bettinger, J., Krajden, M., Langley, J., *et al.* Two dose vaccine trial of Q-HPV: results at 36 months. Oral presention. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.

148. Romanowski, B., Schwarz, T. F., Ferguson, L. M., Peters, K., Dionne, M., Schulze, K., *et al.* Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. Hum Vaccin. 2011;7(12):1374-86.

149. Wheeler, C. M., Bautista, O. M., Tomassini, J. E., Nelson, M., Sattler, C. A., Barr, E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. Vaccine. 2008;26(5):686-696.

150. Wheeler, C. M., Harvey, B. M., Pichichero, M. E., Simon, M. W., Combs, S. P., Blatter, M. M., *et al.* Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Coadministered With Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine and/or Meningococcal Conjugate Vaccine to Healthy Girls 11 to 18 Years of Age: Results From a Randomized Open Trial. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(12):e225-34.

151. GlaxoSmithKline. Evaluation of Safety and Immunogenicity of Co-administering Human Papillomavirus Vaccine With Another Vaccine in Healthy Female Subjects. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00578227?term=HPV+hepatitis+A&rank=8.

152. Gilca, V., Sauvageau, C., Dionne, M., Boulianne, N., Murphy, D., De Serres, G. Preliminary safety and immunogenicity data of two doses of Twinrix and Gardasil co-administered or administered separately according to an extended schedule. Poster presentation. 4th Vaccine and ISV Global Congress, Vienna, Austria, 3-5 October 2010.

153. Wilkin, T., Lee, J. Y., Lensing, S. Y., Stier, E. A., Goldstone, S. E., Berry, J. M., *et al.* Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. J Infect Dis. 2010;202(8):1246-53.

154. Handisurya, A., Schellenbacher, C., Reininger, B., Koszik, F., Vyhnanek, P., Heitger, A., *et al.* A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. Vaccine. 2010;28(30):4837-41.

155. Romanowski, B. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against non-vaccine oncogenic HPV types: end-of-study results. 26th International Human Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Montréal, July 3-8, 2010.

156. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Review Memo - Cervarix, October 15, 2009. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM237976.pdf.

157. Brown, D. R., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., *et al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis. 2009;199(7):926-35.

158. Munoz, N., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., *et al.* Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. J Natl Cancer Inst. 2010;102(5):325-39.

159. Lehtinen, M., Paavonen, J., Wheeler, C. M., Jaisamrarn, U., Garland, S. M., Castellsague, X., *et al.* Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2011;13(1):89-99.

160. Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., Perez, G., *et al.* A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. Cancer Prev Res. 2009;2(10):868-78.

161. Malagon, T., Drolet, M., Boily, M., Brisson, M. Issues in comparing and interpreting clinical trial measures of cross-protection. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.

162. Wheeler, C. M., Castellsague, X., Garland, S. M., Szarewski, A., Paavonen, J., Naud, P., *et al.* Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):100-10.

163. GlaxoSmithKline. Results summary for 580299/008 [Accessed July 2011]. Available at: http://www.gskclinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=580299%2f008&studyId=063E1C2C-1A99-427D-83F6-525AB3791945&compound=Human+Papillomavirus+Types+16+and+18+Vaccine.

164. Garland, S. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against vulvar/vaginal intraepithelial neoplasia. Oral Poster presention. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.

165. Dillner, J., Kjaer, S. K., Wheeler, C. M., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., *et al.* Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. BMJ. 2010;341:c3493.

166. Munoz, N., Manalastas, R., Jr., Pitisuttithum, P., Tresukosol, D., Monsonego, J., Ault, K., *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2009;373(9679):1949-57.

167. Descamps, D., Skinner, R., Szarewski, A., Romanowski, B., Garland, S., Lazcano, E., *et al.* HPV-16/18 AS04-Adjuvanted vaccine efficacy in≥ 26 -year-old women after 4-year follow-up. Oral presention. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.

168. Olsson, S. E., Kjaer, S. K., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., *et al.* Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. Human vaccines. 2009;5(10):696-704.

169. Szarewski, A., Poppe, W. A., Skinner, S. R., Wheeler, C. M., Paavonen, J., Naud, P., *et al.* Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. Int J Cancer. 2012;131(1):106-16.

170. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356(19):1915-27.

171. Garland, S. Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? Abstract presented at Eurogin 2011 Congress, Lisbon, May 8-11, 2011.

172. Joura, E. A., Garland, S. M., Paavonen, J., Ferris, D. G., Heather, L. S., James, M. K., *et al.* Impact of Gardasil® in women who have undergone definitive therapy. Abstract presented at Eurogin 2010 congress, Monte Carlo (Monaco), 17-20 fevrier 2010.

173. Hamsikova, E., Smahelova, J., Ludvikova, V., Stasikova, J., Dubova, J., Vydrova, J., *et al.* Recurrent respiratory papillomatosis and HPV vaccination. Oral Poster presention. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.

174. Joura, E. A., Garland, S. M., Paavonen, J., Ferris, D. G., Perez, G., Ault, K. A., *et al.* Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ. 2012;344:e1401.

175. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., Moreira, E. D., Jr., Penny, M. E., Aranda, C., *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med. 2011;364(5):401-11.

176. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., Moreira, E. D., Jr., Penny, M. E., Aranda, C., *et al.* Erratum - Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med. 2011;364(15):1481.

177. Palefsky, J. M., Giuliano, A. R., Goldstone, S., Moreira, E. D., Jr., Aranda, C., Jessen, H., *et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011;365(17):1576-85.

178. Fairley, C. K., Hocking, J. S., Gurrin, L. C., Chen, M. Y., Donovan, B., Bradshaw, C. S. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. Sex Transm Infect. 2009;85(7):499-502.

179. Donovan, B., Franklin, N., Guy, R., Grulich, A. E., Regan, D. G., Ali, H., *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. Lancet Infect Dis. 2011;11(1):39-44.

180. Read, T. R., Hocking, J. S., Chen, M. Y., Donovan, B., Bradshaw, C. S., Fairley, C. K. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect. 2011;87(7):544-7.

181. Kreimer, A. R., Rodriguez, A. C., Hildesheim, A., Herrero, R., Porras, C., Schiffman, M., *et al.* Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(19):1444-51.

182. Follow-up study to evaluate the long-term efficacy of a HPV vaccine (580299) in healthy young adult women in Brazil. HPV vaccine (580299) (HPV): GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' vaccine against human papillomaviruses 16 and 18 [Accessed March 29, 2012]. Available at : http://www.google.ca/#hl=en&rlz=1W1ADRA_frCA460&q=HPV-023+EXT+001+Y9&oq=HPV-023+EXT+001+Y9&aq=f&aqi=&aql=&gs_l=serp.12...3078l3078l2l4344l1l1l0l0l0l0l157l157l0j1l1l0.frgbld.&bav=on.2,or.r_gc.r_pw.,cf.osb&fp=6331688d9292f1e8&biw=1024&bih=452.

183. Woodman, C. B., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet. 2001;357(9271):1831-6.

184. Brown, D. R., Shew, M. L., Qadadri, B., Neptune, N., Vargas, M., Tu, W., *et al.* A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis. 2005;191(2):182-92.

185. Gilca, V., Dionne, M., Sauvageau, C., De Serres, G., Boulianne, N., Deceuninck, G. Gardasil and Twinrix co-administration: preliminary safety data. Poster presentation. 25th International Papillomavirus Conference, May 8-14, Malmö, Sweden. 2009.

186. Agorastos, T., Chatzigeorgiou, K., Brotherton, J. M., Garland, S. M. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. Vaccine. 2009;27(52):7270-81.

187. Allen, J. D., Coronado, G. D., Williams, R. S., Glenn, B., Escoffery, C., Fernandez, M., *et al.* A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. Vaccine. 2010;28(24):4027-37.

188. Das, A., Madhwapathi, V., Davies, P., Brown, G., Dearnley, E., Spencer, A., *et al.* Knowledge and acceptability of the HPV vaccine by school children and their parents in Birmingham. Vaccine. 2010;28(6):1440-6.

189. Cooper Robbins, S. C., Bernard, D., McCaffery, K., Brotherton, J., Garland, S., Skinner, S. R. "Is cancer contagious?": Australian adolescent girls and their parents: making the most of limited information about HPV and HPV vaccination. Vaccine. 2010;28(19):3398-408.

190. Conroy, K., Rosenthal, S. L., Zimet, G. D., Jin, Y., Bernstein, D. I., Glynn, S., *et al.* Human papillomavirus vaccine uptake, predictors of vaccination, and self-reported barriers to vaccination. J Womens Health. 2009;18(10):1679-86.

191. Trim, K., Nagji, N., Elit, L., Roy, K. Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. Obstet Gynecol Int. 2012;2012:921236.

192. Ogilvie, G., Remple, V., Marra, F., McNeil, S., Naus, M., Pielak, K., *et al.* Parental intention to have daughters receive the human papillomavirus vaccine. CMAJ. 2007;177(12):1506-12.

193. Guay, M., Clément, P., Sauvageau, C., Dubé, E., Boulianne, N., Hamid, A., *et al.* Évaluation de l'implantation du programme de vaccination VPH des adolescentes du Québec. Flash Vigie. 2012;7(6):1-4.

194. Cerigo, H., Macdonald, M. E., Franco, E. L., Brassard, P. Inuit women's attitudes and experiences towards cervical cancer and prevention strategies in Nunavik, Quebec. Int J Circumpolar Health. 2011:0.

195. Cerigo, H., Macdonald, M. E., Franco, E. L., Brassard, P. Awareness and knowledge about human papillomavirus among Inuit women in Nunavik, Quebec. J Community Health. 2011;36(1):56-62.

196. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Vigie - Interventions - Couverture vaccinale en milieu scolaire. Flash Vigie : Bulletin québécois de vigie et d'intervention en maladies infectieuses. 2010;5(3):1-2.

197. Lenehan, J. G., Leonard, K. C., Nandra, S., Isaacs, C. R., Mathew, A., Fisher, W. A. Women's knowledge, attitudes, and intentions concerning Human Papillomavirus vaccination: findings of a waiting room survey of obstetrics-gynaecology outpatients. JOGC. 2008;30(6):489-99.

198. Giede, C., McFadden, L. L., Komonoski, P., Agrawal, A., Stauffer, A., Pierson, R. The acceptability of HPV vaccination among women attending the University of Saskatchewan Student Health Services. J Obstet Gynaecol Can. 2010;32(7):679-86.

199. Kiely, M., De Wals, P., Sauvageau, C., Dubé, E., Deceuninck, G. Human Papillomavirus: Vaccination, screening and sexual behaviors of women in Quebec. 26th International Papillomavirus Conference, Montreal, 2010.

200. Lavoie, F., Goggin, P., Sauvageau, C., Dubé, E., Gilca, V., Deceuninck, G. What do young women know, think and do about HPV prevention in Quebec (Canada)? 26th International Papillomavirus Conference, Montreal, 2010.

201. Krawczyk, A. L., Perez, S., Lau, E., Holcroft, C. A., Amsel, R., Knauper, B., *et al.* Human papillomavirus vaccination intentions and uptake in college women. Health Psychol. 2012.

202. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(50):1705-8.

203. Liddon, N., Hood, J., Wynn, B. A., Markowitz, L. E. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. J Adolesc Health. 2010;46(2):113-23.

204. Brabin, L., Roberts, S. A., Farzaneh, F., Kitchener, H. C. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. Vaccine. 2006;24(16):3087-94.

205. Olshen, E., Woods, E. R., Austin, S. B., Luskin, M., Bauchner, H. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. J Adolesc Health. 2005;37(3):248-51.

206. Slomovitz, B. M., Sun, C. C., Frumovitz, M., Soliman, P. T., Schmeler, K. M., Pearson, H. C., *et al.* Are women ready for the HPV vaccine? Gynecol Oncol. 2006;103(1):151-4.

207. Sauvageau, C., Duval, B., Gilca, V., Lavoie, F., Ouakki, M. Human Papilloma Virus vaccine and cervical cancer screening acceptability among adults in Quebec, Canada. BMC Public Health. 2007;7(1):304.

208. Ogilvie, G. S., Remple, V. P., Marra, F., McNeil, S. A., Naus, M., Pielak, K., *et al.* Intention of parents to have male children vaccinated with the human papillomavirus vaccine. Sex Transm Infect. 2008;84(4):318-23.

209. Watts, L. A., Joseph, N., Wallace, M., Rauh-Hain, J. A., Muzikansky, A., Growdon, W. B., *et al.* HPV vaccine: A comparison of attitudes and behavioral perspectives between Latino and non-Latino women. Gynecol Oncol. 2009;112(3):577-82.

210. Dursun, P., Altuntas, B., Kuscu, E., Ayhan, A. Women's knowledge about human papillomavirus and their acceptance of HPV vaccine. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009;49(2):202-6.

211. Lenselink, C. H., Gerrits, M. M., Melchers, W. J., Massuger, L. F., van Hamont, D., Bekkers, R. L. Parental acceptance of Human Papillomavirus vaccines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;137(1):103-7.

212. Noakes, K., Yarwood, J., Salisbury, D. Parental response to the introduction of a vaccine against human papilloma virus. Hum Vaccin. 2006;2(6):243-8.

213. de Visser, R., McDonnell, E. Correlates of parents' reports of acceptability of human papilloma virus vaccination for their school-aged children. Sexual Health. 2008;5(4):331-8.

214. Boehner, C. W., Howe, S. R., Bernstein, D. I., Rosenthal, S. L. Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students. Sex Transm Dis. 2003;30(10):774-8.

215. Jones, M., Cook, R. Intent to receive an HPV vaccine among university men and women and implications for vaccine administration. J Am Coll Health. 2008;57(1):23-32.

216. Ferris, D. G., Waller, J. L., Miller, J., Patel, P., Price, G. A., Jackson, L., *et al.* Variables associated with human papillomavirus (HPV) vaccine acceptance by men. J Am Board Fam Med. 2009;22(1):34-42.

217. Gerend, M. A., Barley, J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men. Sex Transm Dis. 2009;36(1):58-62.

218. Lenselink, C. H., Schmeink, C. E., Melchers, W. J., Massuger, L. F., Hendriks, J. C., van Hamont, D., *et al.* Young adults and acceptance of the human papillomavirus vaccine. Public Health. 2008;122(12):1295-301.

219. Simatherai, D., Bradshaw, C. S., Fairley, C. K., Bush, M., Heley, S., Chen, M. Y. What men who have sex with men think about the human papillomavirus vaccine. Sex Transm Infect. 2009;85(2):148-9.

220. Reiter, P. L., Brewer, N. T., Smith, J. S. Human papillomavirus knowledge and vaccine acceptability among a national sample of heterosexual men. Sex Transm Infect. 2010;86(3):241-6.

221. Gilbert, P., Brewer, N., Reiter, P., Ng, T., Smith, J. HPV Vaccine Acceptability in Heterosexual, Gay, and Bisexual Men. Am J Mens Health. 2011;5(4):297-305.

222. Reiter, P. L., Brewer, N. T., McRee, A. L., Gilbert, P., Smith, J. S. Acceptability of HPV vaccine among a national sample of gay and bisexual men. Sex Transm Dis. 2010;37(3):197-203.

223. Thomas, E. A., Goldstone, S. E. Should I or shouldn't I: decision making, knowledge and behavioral effects of quadrivalent HPV vaccination in men who have sex with men. Vaccine. 2011;29(3):570-6.

224. Daley, E. M., Marhefka, S. L., Buhi, E. R., Vamos, C. A., Hernandez, N. D., Giuliano, A. R. Human papillomavirus vaccine intentions among men participating in a human papillomavirus natural history study versus a comparison sample. Sex Transm Dis. 2010;37(10):644-52.

225. Katz, M. L., Krieger, J. L., Roberto, A. J. Human papillomavirus (HPV): college male's knowledge, perceived risk, sources of information, vaccine barriers and communication. J Mens health. 2011;8(3):175-184.

226. Wheldon, C. W., Daley, E. M., Buhi, E. R., Nyitray, A. G., Giuliano, A. R. Health beliefs and attitudes associated with HPV vaccine intention among young gay and bisexual men in the southeastern United States. Vaccine. 2011;29(45):8060-5.

227. Petrovic, K., Burney, S., Fletcher, J. The relationship of knowledge, health value and health self-efficacy with men's intentions to receive the human papillomavirus (HPV) vaccine. J Health Psychol. 2011;16(8):1198-207.

228. Hernandez, B. Y., Wilkens, L. R., Thompson, P. J., Shvetsov, Y. B., Goodman, M. T., Ning, L., *et al.* Acceptability of prophylactic human papillomavirus vaccination among adult men. Hum Vaccin. 2010;6(6):467-75.

229. Crosby, R. A., DiClemente, R. J., Salazar, L. F., Nash, R., Younge, S., Head, S. Human papillomavirus vaccine intention among college men: what's oral sex got to do with it? J Am Coll Health. 2012;60(1):8-12.

230. Kahn, J. A., Zimet, G. D., Bernstein, D. I., Riedesel, J. M., Lan, D., Huang, B., *et al.* Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: the role of practice characteristics, knowledge, and attitudes. J Adolesc Health. 2005;37(6):502-10.

231. Daley, M. F., Liddon, N., Crane, L. A., Beaty, B. L., Barrow, J., Babbel, C., *et al.* A national survey of pediatrician knowledge and attitudes regarding human papillomavirus vaccination. Pediatrics. 2006;118(6):2280-9.

232. Kahn, J. A., Rosenthal, S. L., Tissot, A. M., Bernstein, D. I., Wetzel, C., Zimet, G. D. Factors influencing pediatricians' intention to recommend human papillomavirus vaccines. Ambul Pediatr. 2007;7(5):367-73.

233. Riedesel, J. M., Rosenthal, S. L., Zimet, G. D., Bernstein, D. I., Huang, B., Lan, D., *et al.* Attitudes about Human Papillomavirus Vaccine among Family Physicians. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2005;18(6):391-398.

234. Esposito, S., Bosis, S., Pelucchi, C., Begliatti, E., Rognoni, A., Bellasio, M., *et al.* Pediatrician knowledge and attitudes regarding human papillomavirus disease and its prevention. Vaccine. 2007;25(35):6437-46.

235. Duval, B., Gilca, V., Boulianne, N., Pielak, K., Halperin, B., Simpson, M. A., *et al.* Cervical cancer prevention by vaccination: nurses' knowledge, attitudes and intentions. J Adv Nurs. 2009;65(3):499-508.

236. 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.

237. Tan, J., Farrell, L., Allen, D. G. The attitudes of Australian gynaecologists to HPV vaccination: an ASCCP survey. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010;50(5):472-7.

238. Weiss, T. W., Zimet, G. D., Rosenthal, S. L., Brenneman, S. K., Klein, J. D. Human papillomavirus vaccination of males: attitudes and perceptions of physicians who vaccinate females. J Adolesc Health. 2010;47(1):3-11.

239. Zimet, G. D., Stupiansky, N. W., Weiss, T. W., Rosenthal, S. L., Good, M. B., Vichnin, M. D. Influence of patient's relationship status and HPV history on physicians' decisions to recommend HPV vaccination. Vaccine. 2011;29(3):378-81.

240. Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Lawson, H. W., Chesson, H., Unger, E. R. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-2):1-24.

241. Mailllard, R. Le gardasil, un vaccin pour rien? [En ligne]. http://www.protegez-vous.ca/sante-et-alimentation/gardasil.html (Page consultée le 18 janvier 2012).

242. Maréchal, I. L'épidémie inventée. Le Journal de Montréal. 3 octobre 2011.

243. Le Réseau canadien pour la santé des femmes. Campagne de vaccination contre le VPH est trompeuse et contraire à l'éthique [En ligne]. http://www.cwhn.ca/fr/print/fr/node/43781 (Page consultée le 18 janvier 2012).

244. Chouinard, M.-A. Virus du papillome humain - Québec rate la cible. Le Devoir. 1er septembre 2011.

245. Gagnon, L. Vaccins et médicaments. La Presse. 6 octobre 2011.

246. Tomljenovic, L., Shaw, C. A. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? Annals of medicine. 2011.

247. Lippman, A., Melnychuk, R., Shimmin, C., Boscoe, M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. CMAJ. 2007;177(5):484-7.

248. Sauvageau, C., Dubé, E., Bradet, R., Mondor, M., Moisan, J. Les services de vaccination dans les pharmacies du Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011. 55 pages + annexes.

249. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Vaccination en milieu scolaire - Hépatite B. Flash Vigie. 2011;6(8):1-2.

250. Leask, J., Jackson, C., Trevena, L., McCaffery, K., Brotherton, J. Implementation of the Australian HPV vaccination program for adult women: qualitative key informant interviews. Vaccine. 2009;27(40):5505-12.

251. Dubé, E., Duval, B., Gilca, V., Goggin, P. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2007. 76 p.

252. Zimmerman, R. K. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. Vaccine. 2006;24(22):4812-20.

253. Lo, B. HPV vaccine and adolescents' sexual activity. BMJ. 2006;332(7550):1106-7.

254. de Melo-Martin, I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. Oncologist. 2006;11(4):393-6.

255. Massé, R. Éthique et santé publique, Enjeux, valeurs et normativité. Québec. 2003;Les Presses de l'Université Laval.

256. Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH). RMTC. 2012;37(DCC-7):1-69.

257. Van de Velde, N., Brisson, M., Boily, M. C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. Vaccine. 2010;28(33):5473-84.

258. Van de Velde, N., Drolet, M., Boily, M. C., Malagon, T., Brisson, M. Comparing the population-level impact of the bivalent, quadrivalent and candidate nonavalent HPV vaccines: A model-based analysis. Submitted for publication 2012.

259. Brisson, M., Van de Velde, N., De Wals, P., Boily, M. C. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. Vaccine. 2007;25(29):5399-408.

260. Hu, D., Goldie, S. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(5):500 e1-7.

261. Tully, S. P., Anonychuk, A. M., Sanchez, D. M., Galvani, A. P., Bauch, C. T. Time for change? An economic evaluation of integrated cervical screening and HPV immunization programs in Canada. Vaccine. 2012;30(2):425-35.

262. Kulasingam, S. L., Rajan, R., St Pierre, Y., Atwood, C. V., Myers, E. R., Franco, E. L. Human papillomavirus testing with Pap triage for cervical cancer prevention in Canada: a cost-effectiveness analysis. BMC Med. 2009;7:69.

263. Vijayaraghavan, A., Efrusy, M. B., Mayrand, M. H., Santas, C. C., Goggin, P. Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Quebec, Canada. Can J Public Health. 2010;101(3):220-5.

264. Drolet, M., Brisson, M., Maunsell, E., Franco, E. L., Coutlee, F., Ferenczy, A., *et al.* The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. Psycho-oncology. 2011;Epub ahead of print.

265. Kim, J. J., Goldie, S. J. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. BMJ. 2009;339:b3884.

266. Jit, M., Chapman, R., Hughes, O., Choi, Y. H. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. BMJ. 2011;343:d5775.

267. National Cancer Institute. Base de données SEER : Surveillance Epidemiology and End Results. National Institutes of Health: National Cancer Institute (NCI) Bethesda, USA 2006. Available at: http://seer.cancer.gov.

268. Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., Andrade, R. P., Ault, K. A., Giuliano, A. R., *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol. 2005;6(5):271-8.

269. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Review of Biologics License Application Supplement for Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant (Gardasil®) to extend indication for prevention of vaginal and vulvar cancers related to HPV types 16 and 18 [Accessed May 2011]. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111274.pdf.

270. Statistics Canada. Canadian Community Health Survey (CCHS- Cycle 3.1) [Accessed January 2011]. Available at: www.statcan.gc.ca.

271. Demers, A. A., Kliewer, E. V., Musto, G., Butler, J., Lawrence, E., Shearer, B., *et al.* Epidemiology of cervical abnormalities and utilization of related health care resources. Winnipeg: Cancer Care Manitoba, 2009. 49 p.

272. McLachlin, C. M., Mai, V., Murphy, J., Fung-Kee-Fung, M., Chambers, A., Oliver, T. K. Ontario cervical cancer screening clinical practice guidelines. J Obstet Gynaecol Can. 2007;29(4):344-53.

273. Manitoba Cervical Cancer Screening Program (Cancer Care Manitoba). Screening Guidelines [Accessed in 2011]. Available at: http://www.cancercare.mb.ca/resource/File/MCCSP/HealthCareProfessional/MCCSP_Guideline_Chart_Jan10.pdf.

274. BC Cancer Agency. Screening for the Cancer of the Cervix: An office manual for health professionals. 9e ed. Vancouver: BC: Cervical Cancer Screening Program, 2010. 15 p.

275. Daling, J. R., Madeleine, M. M., Johnson, L. G., Schwartz, S. M., Shera, K. A., Wurscher, M. A., *et al.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer. 2004;101(2):270-80.

276. Liu, S., Semenciw, R., Probert, A., Mao, Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. Int J Gynecol Cancer. 2001;11(1):24-31.

277. Ades, S., Koushik, A., Duarte-Franco, E., Mansour, N., Arseneau, J., Provencher, D., *et al.* Selected class I and class II HLA alleles and haplotypes and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer. 2008;122(12):2820-6.

278. Public Health Agency of Canada. Cancer surveillance On-line [Accessed January 2011]. Available at: http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index-eng.php.

279. BC Cancer Agency. Cervical cancer screening program. 2009 Annual report [Accessed January 2011]. Available at http://www.bccancer.bc.ca, Vancouver, BC.

280. Clifford, G. Communications personnelles (International Agency for Research on Cancer, CliffordG@iarc.fr).

281. Marra, F., Cloutier, K., Oteng, B., Marra, C., Ogilvie, G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. PharmacoEconomics. 2009;27(2):127-47.

282. Anonychuk, A. M., Bauch, C. T., Merid, M. F., Van Kriekinge, G., Demarteau, N. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. BMC Public Health. 2009;9:401.

283. Goldie, S. J., Kohli, M., Grima, D., Weinstein, M. C., Wright, T. C., Bosch, F. X., *et al.* Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst. 2004;96(8):604-15.

284. Sanders, G. D., Taira, A. V. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2003;9(1):37-48.

285. Elbasha, E. H., Dasbach, E. J., Insinga, R. P. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. Emerg Infect Dis. 2007;13(1):28-41.

286. Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Markowitz, L. E. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. Emerg Infect Dis. 2008;14(2):244-51.

287. Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Dunne, E. F., Markowitz, L. E. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. Vaccine. 2011;29(46):8443-50.

288. Kim, J. J., Goldie, S. J. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. N Engl J Med. 2008;359(8):821-32.

289. Dasbach, E. J., Insinga, R. P., Elbasha, E. H. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. BJOG. 2008;115(8):947-56.

290. Kulasingam, S. L., Benard, S., Barnabas, R. V., Largeron, N., Myers, E. R. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. Cost Eff Resour Alloc. 2008;6:4.

291. Jit, M., Choi, Y. H., Edmunds, W. J. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. BMJ. 2008;337:a769.

292. Kulasingam, S., Connelly, L., Conway, E., Hocking, J. S., Myers, E., Regan, D. G., *et al.* A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. Sex Health. 2007;4(3):165-75.

293. Kim, J. J., Ortendahl, J., Goldie, S. J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. Ann Intern Med. 2009;151(8):538-45.

294. Taira, A. V., Neukermans, C. P., Sanders, G. D. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis. 2004;10(11):1915-23.

295. Elbasha, E. H., Dasbach, E. J. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. Vaccine. 2010;28(42):6858-67.

296. Kim, J. J. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(12):845-52.

297. Rosenthal, S. L., Weiss, T. W., Zimet, G. D., Ma, L., Good, M. B., Vichnin, M. D. Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19-26: importance of a physician's recommendation. Vaccine. 2011;29(5):890-5.

298. Zimet, G. D., Weiss, T. W., Rosenthal, S. L., Good, M. B., Vichnin, M. D. Reasons for non-vaccination against HPV and future vaccination intentions among 19-26 year-old women. BMC Women's Health. 2010;10:27.

299. Caskey, R., Lindau, S. T., Alexander, G. C. Knowledge and early adoption of the HPV vaccine among girls and young women: results of a national survey. J Adolesc Health. 2009;45(5):453-62.

300. Roberts, M. E., Gerrard, M., Reimer, R., Gibbons, F. X. Mother-daughter communication and human papillomavirus vaccine uptake by college students. Pediatrics. 2010;125(5):982-9.

301. Allen, J. D., Mohllajee, A. P., Shelton, R. C., Othus, M. K., Fontenot, H. B., Hanna, R. Stage of adoption of the human papillomavirus vaccine among college women. Prev Med. 2009;48(5):420-5.

302. Licht, A. S., Murphy, J. M., Hyland, A. J., Fix, B. V., Hawk, L. W., Mahoney, M. C. Is use of the human papillomavirus vaccine among female college students related to human papillomavirus knowledge and risk perception? Sex Transm Infect. 2010;86(1):74-8.

303. Kahn, J. A., Ding, L., Huang, B., Zimet, G. D., Rosenthal, S. L., Frazier, A. L. Mothers' intention for their daughters and themselves to receive the human papillomavirus vaccine: a national study of nurses. Pediatrics. 2009;123(6):1439-45.

304. Kahn, J. A., Rosenthal, S. L., Jin, Y., Huang, B., Namakydoust, A., Zimet, G. D. Rates of human papillomavirus vaccination, attitudes about vaccination, and human papillomavirus prevalence in young women. Obstet Gynecol. 2008;111(5):1103-10.

305. Cui, Y., Baldwin, S. B., Wiley, D. J., Fielding, J. E. Human papillomavirus vaccine among adult women: disparities in awareness and acceptance. Am J Prev Med. 2010;39(6):559-63.

306. Bendik, M. K., Mayo, R. M., Parker, V. G. Knowledge, perceptions, and motivations related to HPV vaccination among college women. J Cancer Educ. 2011;26(3):459-64.

307. Bednarczyk, R. A., Birkhead, G. S., Morse, D. L., Doleyres, H., McNutt, L. A. Human papillomavirus vaccine uptake and barriers: association with perceived risk, actual risk and race/ethnicity among female students at a New York State university, 2010. Vaccine. 2011;29(17):3138-43.

308. Juraskova, I., Bari, R. A., O'Brien, M. T., McCaffery, K. J. HPV vaccine promotion: does referring to both cervical cancer and genital warts affect intended and actual vaccination behavior? Womens Health Issues. 2011;21(1):71-9.

309. Forster, A. S., Marlow, L. A., Wardle, J., Stephenson, J., Waller, J. Understanding adolescents' intentions to have the HPV vaccine. Vaccine. 2010;28(7):1673-6.

310. Mortensen, G. L. Drivers and barriers to acceptance of human-papillomavirus vaccination among young women: a qualitative and quantitative study. BMC Public Health. 2010;10:68.

311. Mehu-Parant, F., Rouzier, R., Soulat, J. M., Parant, O. Eligibility and willingness of first-year students entering university to participate in a HPV vaccination catch-up program. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;148(2):186-90.

312. Sundstrom, K., Tran, T. N., Lundholm, C., Young, C., Sparen, P., Dahlstrom, L. A. Acceptability of HPV vaccination among young adults aged 18-30 years--a population based survey in Sweden. Vaccine. 2010;28(47):7492-500.

313. Blodt, S., Holmberg, C., Muller-Nordhorn, J., Rieckmann, N. Human Papillomavirus awareness, knowledge and vaccine acceptance: A survey among 18-25 year old male and female vocational school students in Berlin, Germany. Eur J Public Health. 2011.

314. Reiter, P. L., McRee, A. L., Gottlieb, S. L., Brewer, N. T. HPV vaccine for adolescent males: acceptability to parents post-vaccine licensure. Vaccine. 2010;28(38):6292-7.

315. Dempsey, A. F., Butchart, A., Singer, D., Clark, S., Davis, M. Factors Associated With Parental Intentions for Male Human Papillomavirus Vaccination: Results of a National Survey. Sex Transm Dis. 2011;38(8):769-76.

316. Rand, C. M., Schaffer, S. J., Humiston, S. G., Albertin, C. S., Shone, L. P., Heintz, E. V., *et al.* Patient-provider communication and human papillomavirus vaccine acceptance. Clin Pediatr (Phila). 2011;50(2):106-13.

317. Dahlstrom, L. A., Tran, T. N., Lundholm, C., Young, C., Sundstrom, K., Sparen, P. Attitudes to HPV vaccination among parents of children aged 12-15 years-a population-based survey in Sweden. Int J Cancer. 2010;126(2):500-7.

318. Mortensen, G. L. Parental attitudes towards vaccinating sons with human papillomavirus vaccine. Dan Med Bull. 2010;57(12):A4230.

319. Medeiros, R., Ramada, D. Knowledge differences between male and female university students about human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: Implications for health strategies and vaccination. Vaccine. 2010;29(2):153-160.

320. Gottlieb, S. L., Brewer, N. T., Smith, J. S., Keating, K. M., Markowitz, L. E. Availability of human papillomavirus vaccine at medical practices in an area with elevated rates of cervical cancer. J Adolesc Health. 2009;45(5):438-44.

321. Ko, E. M., Missmer, S., Johnson, N. R. Physician attitudes and practice toward human papillomavirus vaccination. J Low Genit Tract Dis. 2010;14(4):339-45.

322. Daley, M. F., Crane, L. A., Markowitz, L. E., Black, S. R., Beaty, B. L., Barrow, J., *et al.* Human papillomavirus vaccination practices: a survey of US physicians 18 months after licensure. Pediatrics. 2010;126(3):425-33.

323. Hopkins, T. G., Wood, N. J., West, R. M., Darling, J. C. UK health professionals' attitudes and knowledge regarding Human Papillomavirus (HPV) vaccination: a West Yorkshire Study. J Paediatr Child Health. 2009;45(11):652-5.

ANNEXE 1

GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

des membres du comité scientifique ad hoc de l'INSPQ sur la vaccination contre les VPH qui inclut les membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

JUILLET 2012

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité scientifique ad hoc de l'INSPQ sur la vaccination contre les VPH, qui inclut les membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), de déclarer toute situation pouvant entraîner un conflit d'intérêts relatif au sujet étudié au cours des trois dernières années. Ils ont donc eu l'obligation de compléter un formulaire de déclarations d'intérêts (DI), afin de divulguer tout lien direct ou indirect avec les entreprises privées ou les institutions publiques dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les VPH.

Ce document présente la synthèse des intérêts déclarés par les membres du comité. Un résumé a été distribué à tous les participants présents au début de la séance de travail du 26 janvier 2012. Les membres non présents à cette dernière rencontre l'ont reçu également.

1. *Aucun intérêt déclaré pour les membres suivants :*

   Lucie Bédard, Dominique Biron, François Boucher, Marjolaine Brideau, Réjean Dion, Charles Frenette, Monique Landry, Bruno Leclerc, Céline Rousseau, Jocelyne Sauvé, Bruno Turmel et Louise Valiquette.

2. *Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des institutions publiques[(1)] ou des entreprises privées[(2)] dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les VPH, détenues par les membres suivants :*

   Nicole Boulianne[(1-2)], Paul Brassard[(1-2)], Marc Brisson[(1-2)], Michel Couillard[(1-2)], François Coutlée[(1-2)], Gaston de Serres[(2)], Philippe de Wals[(1-2)], Marc Dionne[(2)], Ève Dubé[(1-2)], Eduardo Franco[(1-2)], Vladimir Gilca[(1-2)], Patricia Goggin[(1)], Maryse Guay[(1)], Marc Lebel[(2)], Marie-Hélène Mayrand[(1-2)], Lina Noël[(1)], Caroline Quach[(2)], Zeev Rosberger[(1)], Chantal Sauvageau[(1-2)] et Bruce Tapiéro[(2)].

3. *Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement pour congrès donnés par des entreprises privées, dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les VPH, pour les membres suivants :*

   Marc Brisson, Yen-Giang Bui, Alex Carignan, François Coutlée, Philippe de Wals, Marc Dionne, Eduardo Franco. Vladimir Gilca, Patricia Goggin, Anne-Marie Grenier, Maryse Guay, Marc Lebel, Marie-Hélène Mayrand, Michel Roy, Philippe Sauthier, Chantal Sauvageau et Dominique Tessier.

4. *Investissement (actions), inférieur à 25 000 $, dans le capital d'une entreprise privée dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les VPH et détenu par le membre suivant :*

   Michel Couillard

5. *Financement d'une organisation, dont ils sont ou ont été responsables, par des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination VPH pour les membres suivants :*

   Nicole Boulianne (Unité immunisation, DRBST, INSPQ et équipe de recherche en vaccination CR-CHUQ, Michel Couillard (LSPQ/INSPQ), Marc Dionne (DRBST/INSPQ), Caroline Quach (groupe de recherche au sein de l'axe Recherche évaluative en santé du CR-CUSM) et Dominique Tessier (Dominique Tessier Communications et Bleu, Réseau d'experts).

6. Prises de positions publiques

Aucune prise de position publique significative en lien avec la vaccination contre les VPH n'a été déclarée.

L'ensemble des intérêts déclarés ont été évalués par un comité incluant le président du comité, la chef de l'Unité immunisation et le directeur de la Direction des risques biologiques et de la santé au travail (DRBST) de l'INSPQ. Ils ont examiné les déclarations d'intérêts en fonction de leur lien avec la vaccination contre les VPH (intérêt spécifique) et des circonstances (type et importance de l'intérêt, période et durée de l'intérêt, etc.). Ils ont conclu que toutes les personnes, ayant complété une DI résumée ci-dessus, pouvaient intervenir à titre de membre du Comité scientifique ad hoc de l'INSPQ sur la vaccination contre les VPH, sous réserve de la publication des intérêts à tous les membres.

Trois personnes ont été consultées sur l'avis pour la vaccination contre les VPH, sans participer à la prise de décision. Ces personnes n'ont pas complété de DI. Il s'agit de Horacio Arruda, Marc Steben et Sylvie Venne.

Finalement, trois membres du CIQ n'ont pas participé à l'élaboration du présent avis, mais l'ont approuvé dans sa version finale. Il s'agit de Marc Lebel, Dominique Tessier et Marjolaine Brideau.

ANNEXE 2

ÉTUDES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH RÉALISÉES AUPRÈS DE FEMMES ÂGÉES ENTRE 18 ET 26 ANS

Tableau A1 Études sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH réalisées auprès de femmes âgées entre 18 et 26 ans

Auteur, année, pays	Méthode, population, âge	Résultats
Rosenthal 2009 États-Unis[297]	Enquête postale (2008), femmes de 9-26 ans vaccinées VPH	• Taux de réponse 25 %, n = 345 • Déterminant de la vaccination : recommandation du médecin
Zimet 2010 États-Unis[298]	Enquête postale (2008), femmes de 9-26 ans non vaccinées contre les VPH (Même enquête que l'article précédent)	• Taux de réponse 16 %, n = 185 • 32 % considèrent le vaccin très important pour elles, 30 % ont discuté du vaccin avec un médecin, 15 % ont reçu une forte recommandation • 48 % ne feront rien de spécial pour obtenir le vaccin • Raisons de non-vaccination : être mariée ou dans une relation monogame, questions sur vaccin, coût du vaccin
Caskey 2009 États-Unis[299]	Enquête Internet (2007), filles 13-26 ans, participantes à un panel	• Taux de réponse 54 %, n = 1 011 • 18 % ont reçu ≥ 1 dose du vaccin contre les VPH (30 % des 13-17 ans, 9 % des 18-26 ans) • Déterminants de la vaccination : recommandation du médecin, soutien de la famille, meilleures connaissances
Roberts 2010 États-Unis[300]	Questionnaire écrit ou en ligne dans le cadre d'un cours crédité Réalisé de 2007 à 2009 993 étudiantes de 18-25 ans	• Taux réponse 97 %, n = 972 • 49 % vaccinées contre les VPH (≥ 1 dose) • Approbation de la mère associée à la vaccination, même chez des adultes
Allen 2008 États-Unis[301]	Enquête Internet 2007 auprès de 4 774 étudiantes universitaires 18-22 ans	• Taux de réponse 40 %, n = 1 401 • 53 % avaient l'intention d'être vaccinées, 12 % étaient vaccinées • Connaissances faibles • Norme sociale associée à vaccination
Licht 2010 États-Unis[302]	Questionnaire distribué en classe ou Internet, année non spécifiée, étudiantes universitaires 18-26 ans	• Taux de réponse non spécifié, n = 406 • 44 % ont reçu au moins 1 dose du vaccin contre les VPH • Celles de 18 ans étaient 4 fois plus souvent vaccinées que les19-26 ans • Certaines connaissances étaient associées à vaccination, perception du risque non associée
Khan 2009 États-Unis[303]	Questionnaire postal envoyé en 2006-2007, mères de filles (*Nurses Health Survey*)	• Taux de réponse 84 %, n = 7 207 • Intention augmente avec l'âge proposé : 48 % si 9-12 ans, 68 % si 13-15 ans et 86 % si 16-18 ans • 48 % des mères se feraient vacciner si recommandé

Tableau A1 Études sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH réalisées auprès de femmes âgées entre 18 et 26 ans (suite)

Auteur, année, pays	Méthode, population, âge	Résultats
Khan 2008 État-Unis[304]	Tests VPH et questionnaire, 2006-2007, femmes 13-26 ans actives sexuellement, recrutées dans les cliniques	• Taux de réponse : 98 % • Âge moyen : 18,7 ans • 5 % ont reçu ≥ 1 dose et 66 % ont l'intention de le recevoir • 68 % étaient infectées par VPH, mais la majorité était négative pour les types inclus dans le vaccin
Conroy 2009 États-Unis[190]	Étude longitudinale réalisée en 2006-2007, femmes 13-26 ans recrutées en cliniques	• 72 % font les 2 étapes de l'étude, n = 189 • Âge moyen : 17 ans • 36 % ont reçu ≥ 1 dose • Jeune âge, couverture du coût du vaccin et norme sociale associés à la vaccination
Cui 2010 États-Unis[305]	Enquête téléphonique réalisée en 2007 Femmes 18-55 ans Échantillon aléatoire (*Random Digit Dialing*)	• Taux de réponse 18 %, n = 2 295 • 311 femmes de 18 à 26 ans, dont 5 % ont reçu ≥ 1 dose vaccin contre les VPH • 61 % des ♀18-55 ans accepteraient d'être vaccinées, celles de 27-49 ont une intention plus élevée que les 18-26 ans • Les moins scolarisées ont une intention plus élevée
Bendik 2011 États-Unis[306]	Enquête électronique, année de réalisation non spécifiée. Étudiantes universitaires 18-24 ans. *Health Belief Model*	• Taux de réponse 31 %, n = 1 975 • Âge moyen 20 ans • 37 % ont reçu ≥ 1 dose vaccin contre les VPH • Recommandation du parent et du médecin, perception de sévérité et susceptibilité associées à la vaccination
Bednarczyk 2010 États-Unis[307]	Questionnaires complétés dans des salles d'attente de cliniques universitaires ou en classes par femmes 18-22 ans à New-York en 2010	• Taux de réponse 75 % en clinique (n = 207) et de 59 % en classe (n = 381) • 56 % ont reçu ≥ 1 dose vaccin VPH • Facteurs associés à la vaccination : avoir eu discussion spécifique avec un professionnel de la santé, avoir eu des relations sexuelles et avoir reçu le vaccin contre le méningocoque • Barrières : crainte des effets secondaires du vaccin, pas de recommandation médicale
Juraskova 2011 Australie[308]	Questionnaire électronique (2007) à étudiantes universitaires non vaccinées, de moins de 27 ans. Compare 2 feuillets d'information (1 : prévention cancer col seulement 2 : prévention cancer col et condylomes)	• Taux de réponse 95 %, n = 159 • Âge moyen 19 ans • 79 % ont l'intention de recevoir le vaccin, pas influencées par le contenu du feuillet d'information • 95 % préféreraient le vaccin quadrivalent • 2 mois plus tard, 37 % ont été vaccinées, sans différence significative entre les groupes

Tableau A1 Études sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH réalisées auprès de femmes âgées entre 18 et 26 ans (suite)

Auteur, année, pays	Méthode, population, âge	Résultats
Forster 2009 Angleterre[309]	Questionnaire complété en classe en 2009 par étudiantes 16-18 ans ciblées pour vaccination contre les VPH l'année suivante	• Taux de réponse 94 %, n = 617 • 70 % avaient l'intention de recevoir le vaccin • Religion chrétienne et race blanche associées à acceptabilité du vaccin
Mortensen 2010 Danemark[310]	Entrevues téléphoniques et *Focus Groups* en 2009, femmes 16-26 ans à faibles revenus (qualitatif)	• Taux de réponse 95 %, n = 794 • 24 % sont vaccinées • 29 % refusent la vaccination • Faibles connaissances dans les 2 groupes • Les vaccinées ont plus souvent discuté avec parents et médecin • Barrière principale : coût
Mehu-Parant 2009 France[311]	Questionnaire anonyme rempli pendant visites médicales, réalisé en 2008, étudiantes universitaires	• Taux de réponse 93 %, n = 606 • Âge moyen : 19 ans • 8 % vaccinées, 64 % avaient intention de recevoir le vaccin • Manque de connaissances et crainte des effets secondaires associés au refus de vaccination
Sundstrom 2010 Suède[312]	Enquête multimodes (Internet, téléphone, poste) Réalisée en 2007, hommes et femmes 18-30 ans	• Taux de réponse ♀ 55 %, n = 8 855 • 34 % avaient l'intention de recevoir le vaccin seulement si gratuit, 40 % même si payant, 25 % pas l'intention ou incertaines
Blodt 2011 Allemagne[313] (Aussi mentionné dans tableau A3)	Questionnaire complété en classe par des étudiants 18-25 ans, réalisé en 2010	• Taux de réponse non indiqué, n = 504, 259 femmes et 245 hommes • 67 % des femmes éligibles au remboursement du vaccin (18-20 ans) étaient vaccinées • 38 % des femmes non vaccinées ont l'intention de recevoir le vaccin, 33 % incertaines
Lenehan 2008 Canada[197]	Questionnaire écrit rempli pendant visites médicales, réalisé en 2007 Femmes adultes Âge moyen : 33 ans	• Taux de réponse 91 %, n = 98 • 13 répondantes ont < 26 ans • Sont favorables à la vaccination des filles (78 %) et garçons (71 %) mais peu pour elles-mêmes (12 %) • Recommandation médicale a le plus d'influence
Giede 2010 Canada[198]	Questionnaire rempli lors de visites médicales par étudiantes universitaires Réalisé en 2008	• Taux de réponse 93 %, n = 371 • Âge moyen : 22 ans • 60 % ont l'intention d'être vaccinées, 31 % incertaines, 8 % n'ont pas l'intention • Principales barrières : coût, crainte des effets secondaires, faibles connaissances

Tableau A1 Études sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH réalisées auprès de femmes âgées entre 18 et 26 ans (suite)

Auteur, année, pays	Méthode, population, âge	Résultats
Kiely 2010 Canada[199]	Enquête postale réalisée en 2009 2 400 femmes de 24 ans, échantillon RAMQ	• Taux de réponse 56 %, n = 1 347 • 5 % ont reçu un vaccin contre les VPH • Faible perception de leur vulnérabilité aux VPH
Lavoie 2010 Canada[200]	Enquête Internet réalisée en 2009, femmes 18-30 ans vivant dans 2 régions du Québec	• Taux de réponse 18 % (5 446 courriels envoyés), n = 1 005 • Parmi l'ensemble, 5 % sont vaccinées, 28 % ont l'intention de recevoir le vaccin et 35 % n'en ont pas l'intention. 12 % sont indécises, 20 % n'ont pas entendu parler du VPH ou du vaccin contre les VPH • Faible perception de sa vulnérabilité et âge + avancé associés à faible intention

ANNEXE 3

ARTICLES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH POUR LES JEUNES GARÇONS, NON MENTIONNÉS DANS LA REVUE DE LITTÉRATURE DE LIDDON

Tableau A2 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH pour les jeunes garçons, non mentionnés dans la revue de littérature de Liddon[203]

Auteur, année, pays	Méthode, population, âge	Résultats
Reiter 2010 États-Unis[314]	Enquête Internet (panel) 2009, parents d'un garçon âgé 9-18 ans	• Taux de réponse : 66 %, n = 414 • 47 % accepteraient de faire vacciner leur fils si gratuit, 11 % si payant (400 $)
Dempsey 2011 États-Unis[315]	Enquête Internet, panel électronique (2009). Parents d'enfants de 0-17 ans	• Taux de réponse 62 %, n = 1 178 • 90 % croient qu'il est très important de vacciner les garçons • Mais seulement 51 % ont l'intention de faire vacciner leur fils
Rand 2011 États-Unis[316]	Entrevues téléphoniques auprès de parents d'adolescents (11-17 ans) et adolescents 15-17 ans, réalisée en 2007-2008, recrutés dans clientèle de cliniques médicales	• N parents : 430, N adolescents : 208 • 85 % des parents de garçons et 93 % des parents de filles croient que le vaccin devrait aussi être donné aux garçons • 97 % des filles et 94 % des garçons interrogés croient que le vaccin devrait aussi être donné aux garçons
Dahlstrom 2009 Suède[317]	Enquête Internet (avec rappel postal et téléphonique) faite en 2007 Échantillon aléatoire de 20 000 parents d'enfants âgés 12-15 ans (16 000 filles, 4 000 garçons)	• Taux de participation 70 % n = 13 946 (11 187 parents filles, 2 759 parents garçons) • 65 % des parents de filles les feraient vacciner même si le vaccin était payant vs 57 % des parents de garçons • Âge préféré pour vaccination : 15-17 ans
Mortensen 2010 Danemark[318]	Enquête téléphonique (2010) auprès de parents de garçons 12-15 ans Échantillonnage par composition téléphonique aléatoire (*random digit dialing*)	• Taux de réponse 4 % (450 parents sur 10 445 appels*)* • N = 450 • 80 % souhaitent que leur fils de 12-15 ans soit vacciné (34 % seulement si gratuit, 45 % même si payant) • Raisons de refus : manque de connaissances sur le vaccin, crainte des effets secondaires

ANNEXE 4

ARTICLES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH POUR LES HOMMES DE ≥ 18 ANS, NON MENTIONNÉS DANS LA REVUE DE LITTÉRATURE DE LIDDON

Tableau A3 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH pour les hommes de ≥ 18 ans, non mentionnés dans la revue de littérature de Liddon[203]

Auteur, Année, Pays	Méthode Population, Âge	Résultats
Reiter 2010 États-Unis*[220]	Enquête Internet en 2009, 296 hommes hétérosexuels membres d'un panel, 18-59 ans	• Taux de réponse 70 %, n = 296 • Faibles connaissances sur VPH • 63 % ont entendu parler du vaccin et 37 % accepteraient de le recevoir • Acceptabilité plus élevée dans milieu urbain et si croient que le médecin recommandera
Gilbert 2010 États-Unis*[221]	Enquête Internet en 2009, 312 homosexuels ou bisexuels comparés aux 296 hétérosexuels, membres d'un panel, 18-59 ans	• Taux de réponse 70 %, n = 312 • Homosexuels et bisexuels étaient mieux informés que les hétérosexuels sur VPH et 73 % accepteraient le vaccin • Perception plus élevée de leur risque (susceptibilité)
Reiter 2010 États-Unis*[222]	Enquête Internet en 2009, 236 homosexuels et 70 bisexuels membres d'un panel, 18-59 ans	• Taux de réponse 70 %, n = 306 • 74 % accepteraient le vaccin • Intention élevée associée à recommandation du médecin, avoir eu ≥ 5 partenaires sexuels et perception sévérité VPH
Daley 2010 États-Unis[224]	Questionnaire complété en 2007-2009 par 296 hommes (hétérosexuels) qui participent à une étude sur la prévention du VPH (*HIM Study*); comparés à 198 étudiants universitaires formant groupe contrôle (questionnaire complété en classe) Problèmes méthodologiques : intention mesurée différemment	• Taux de réponse 98 % • N = 296 comparés à 198 étudiants • Intention de recevoir vaccin très élevée chez participants à l'étude (94 %) • Intention chez les étudiants universitaires : 5 % accepteraient, 24 % accepteraient s'ils en savaient plus sur le vaccin, 33 % ne savaient pas et 38 % refuseraient • Regroupe les incertains avec les accords pour former « ouvert à la vaccination » (62 %)
Thomas 2011 États-Unis[223]	Questionnaire écrit ou téléphonique (2009) à des hommes gais recrutés dans cliniques. Le vaccin contre les VPH leur avait été offert l'année précédente	• Taux de réponse non mentionné • N = 191 hommes, âge moyen : 37 ans • 68 (36 %) ont refusé vaccin, 123 ont été vaccinés (64 %) • Connaissances élevées chez tous • Coût et non-approbation du produit par Food and Drug Administration (FDA) associés à la non-vaccination
Katz 2011 États-Unis[225]	Questionnaire complété en classe, année non spécifiée (avant l'approbation du vaccin par FDA pour les garçons)	• N = 165 hommes 16-26 ans • 12 % se considèrent à risque d'avoir une infection VPH • 79 % accepteraient le vaccin si recommandé par le médecin

* Ces trois articles décrivent des angles différents de la même étude.

Tableau A3 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH pour les hommes de ≥ 18 ans, non mentionnés dans la revue de littérature de Liddon[203] (suite)

Auteur, Année, Pays	Méthode Population, Âge	Résultats
Wheldon 2011 États-Unis[226]	Enquête électronique auprès d'étudiants gais et bisexuels, réalisée en 2010 et basée sur le modèle des croyances relatives à la santé et sur la théorie du comportement planifié	• N = 179 hommes, 18-29 ans • 93 % ont entendu parler du VPH • 26 % savent que le vaccin est disponible pour les hommes • 36 % ont l'intention de le recevoir
Hernandez 2010 États-Unis[228]	Entrevues de participants à une étude de cohorte sur l'infection VPH, réalisée à Hawaii entre 2004 et 2007	• N = 445 hommes ≥ 18 ans (62 % ont entre 18 et 26 ans), hétérosexuels 80 %, homosexuels 20 % • 16 % ont entendu parler du vaccin VPH • 69 % ont l'intention de recevoir le vaccin
Crosby 2012 États-Unis[229]	Enquête électronique, année non spécifiée (2 mois après l'approbation du Gardasil® pour les hommes par le FDA) Basée sur la théorie de la motivation à la protection (Rogers)	• N = 150 hommes de 18 à 24 ans, en majorité des Noirs, 90 % hétérosexuels • Les participants pratiquant le sexe oral perçoivent un risque plus élevé d'être atteints d'un cancer oral et sont plus enclins à avoir une intention élevée à se faire vacciner contre les VPH • N'indique pas le % ou le n de ceux qui ont l'intention de recevoir le vaccin
Blodt 2011 Allemagne[313] (aussi mentionné dans tableau A1)	Questionnaire complété en classe par étudiants 18-25 ans, réalisé en 2010	• N = 504, 259 femmes et 245 hommes Taux de réponse non indiqué • 8 % des hommes ont l'intention de recevoir le vaccin, 55 % sont indécis
Sundstrom 2010 Suède[312]	Enquête multimodes (Internet, téléphone, poste) Réalisée en 2007, hommes et femmes 18-30 ans	• Taux de réponse 43 %, n = 1 712 hommes (et 8 855 femmes) • 37 % ♂ (34 % ♀) se feraient vacciner seulement si gratuit, 32 % ♂ (40 % ♀) se feraient vacciner même s'il fallait payer, 32 % ♂ (25 % ♀) refuseraient ou incertains • Intention plus élevée lorsque plusieurs partenaires sexuels
Medeiros 2011 Portugal[319]	Questionnaire complété en classe par étudiants universitaires, 2007-2008 Âge : 17-35 ans (médiane 20 ans)	• Taux de réponse : 89 %, n = 1 706 • 55 % ont entendu parler de VPH (40 % hommes et 64 % femmes) • 89 % se feraient vacciner contre VPH (76 % hommes et 94 % femmes)
Petrovic 2011 Australie[227]	Enquête électronique réalisée en 2009, hommes 18-26 ans, recrutés par le biais d'annonces distribuées dans un campus universitaire, des centres communautaires et sportifs et des hôpitaux	• N = 121, taux de réponse non spécifié. Ne mentionne pas le n de ceux ayant l'intention de recevoir le vaccin • Connaissances sur VPH et efficacité personnelle en santé (*Health self efficacy*) prédisaient l'acceptabilité du vaccin.

ANNEXE 5

ARTICLES SUR L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH PAR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ, NON MENTIONNÉS DANS LA REVUE DE LIDDON

Tableau A4 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH par les professionnels de la santé, non mentionnés dans la revue de Liddon[203]

Auteur, Année, Pays	Méthode Population, Âge	Résultats
Tan 2010 Australie[237]	Enquête Internet et postale réalisée en 2009 par la société de colposcopie d'Australie auprès de tous les gynécologues d'Australie et Nouvelle-Zélande	• Taux de réponse 49 %, n = 836 • 91 % recommandent le vaccin pour femmes 12-26 ans (dont 94 % pour 19-26 ans), 67 % pour 27-45 ans • Faibles connaissances associées à recommandation plus faible
Gottlieb 2009 États-Unis[320]	Enquête téléphonique (2007) auprès de cliniques médicales privées ou publiques, ayant clientèle ♀ 9-26 ans	• Taux réponse 74 %, n = 71 • 62 % ont vaccin contre les VPH disponible • Barrières : coût élevé du vaccin, remboursement inadéquat, complexité pour commander ou entreposer les vaccins
Weiss 2010 États-Unis[238]	Enquête postale (2008) auprès de médecins de famille et pédiatres ayant déjà vacciné ♀ contre VPH Compensation $$	• Taux de réponse 45 %, n = 1 094 • Recommandation selon l'âge : 9-10 ans : 18 % ♀ 24 %♂ 11-12 ans : 70 % ♀ 64 %♂ 13-18 ans : 98♀ 93♂ 19-26 ans : 93♀ 93♂
Zimet 2011 États-Unis[239]	Enquête par télécopieur (2008) auprès de médecins de famille, omnipraticiens et gynécologues ayant déjà vacciné ♀ contre VPH Compensation $$	• Taux de réponse 34 %, n = 271 • Les répondants jugent moins prioritaire de vacciner les femmes mariées ou vivant avec un partenaire stable
Ko 2010 États-Unis[321]	Enquête Internet (2007) auprès de gynécologues, internistes et pédiatres	• Taux de réponse 29 %, n = 424 • 80 % offrent le vaccin contre les VPH, dont 90 % aux femmes 19-26 ans et 61 % aux 14-18 ans • Remboursement est une barrière importante • Attitudes ou croyances ne sont pas associées au fait de vacciner
Daley 2010 États-Unis[322]	Enquête Internet (ou postale, selon la préférence du répondant) auprès d'un panel de pédiatres et médecins de famille (mdfam) en 2008	• Taux de réponse 81 % pédiatres, 79 % mdfam • N = 340 pédiatres + 331 mdfam • 98 % pédiatres et 88 %mdfam ont vacciné ♀ contre VPH • Plus nombreux à recommander le vaccin aux femmes plus âgées • 94 % des pédiatres et 85 % des mdfam recommandent fortement de vacciner les ♀ de 19-26 ans

Tableau A4 Articles sur l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH par les professionnels de la santé, non mentionnés dans la revue de Liddon[203] (suite)

Auteur, Année, Pays	Méthode Population, Âge	Résultats
Hopkins 2009 Royaume-Uni[323]	Enquête Internet (2007) auprès de pédiatres, omnipraticiens et obstétriciens-gynécologues	• Taux de réponse 23 %, n = 222 • 88 % sont favorables à la vaccination des filles de 11-13 ans, mais seulement 68 % se sentent à l'aise de recommander le vaccin aux moins de 16 ans • 69 % considèrent le vaccin quadrivalent supérieur

N° de publication : 1518

EXPERTISE
CONSEIL

INFORMATION

FORMATION

www.**inspq**.qc.ca

RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION

COLLABORATION
INTERNATIONALE

LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique
Québec