

Vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : une mise à jour canadienne

numéro 109 • décembre 2007

Sommaire

- ✓ **Le virus du papillome humain (VPH), une infection sexuellement transmissible répandue, a été lié au développement des cancers du col de l'utérus, de la région ano-génitale, de la tête et du cou, et des verrues génitales.**
- ✓ **Plusieurs essais cliniques contrôlés et randomisés ont étudié l'efficacité et l'innocuité de deux vaccins dans la prévention primaire de l'infection par le VPH des types 16 et 18, lesquels sont les plus souvent impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus.**
- ✓ **Un vaccin contre le VPH, Gardasil[®], a été homologué au Canada en 2006 et un deuxième, Cervarix[®], est actuellement en cours d'examen par Santé Canada.**
- ✓ **Certaines questions non résolues autour des vaccins contre le VPH concernent l'âge idéal d'immunisation, la durée d'action, l'immunisation des femmes déjà infectées, la vaccination des hommes, l'incidence sur les programmes de test de Papanicolaou, les entraves à l'utilisation, les besoins de surveillance et de registres, la rentabilité et les programmes assurant la prise en charge de populations particulières.**

Contexte

Le VPH est une infection sexuellement transmissible répandue qui entraîne des lésions bénignes et cancéreuses. Il y a plus de 100 types du VPH, dont 25 à 40 qui infectent les voies génitales, y compris le col de l'utérus. Un sous-ensemble oncogène de ces types est étroitement associé au cancer du col de l'utérus^{1,2}. La prévalence mondiale du VPH varie, tout comme la proportion des cas du cancer du col de l'utérus causée par les différents types de VPH³.

Les types 16 et 18 sont parmi ceux les plus oncogènes du virus. Collectivement, ils sont impliqués dans le développement de 70 % des cas de cancer du col de l'utérus, le type 16 étant dominant avec plus de 50 % des

cas^{2,4}. Le VPH a également été associé au développement d'autres cancers de la région ano-génitale (vulve, vagin, anus et pénis) et de certains cancers de la tête et du cou^{5,6}. Les types du VPH non-oncogènes tels que le 6 et le 11 sont associés au développement de 90 % des cas de verrues génitales bénignes ; ces dernières sont des lésions pénibles mais ne constituent pas un danger de mort, touchant 1 % de la population sexuellement active⁷.

Environ 550 000 de Canadiens sont touchés par une infection au VPH chaque année et 80 % des femmes en âge de procréation seront infectées à un certain moment de leurs vies². Cette infection est plus répandue chez les femmes âgées de 16 à 24 ans^{2,8,9}. Plus de 50 % des femmes sont infectées au VPH dans les premiers 48 mois de leur activité sexuelle¹⁰, qui débute généralement entre l'âge de 15 et 17 ans¹¹. Différents types du VPH peuvent être acquis et ils disparaissent et persistent indépendamment l'un de l'autre. Il n'y a aucun traitement contre une infection au VPH établie¹². La plupart des infections sont asymptomatiques et disparaissent spontanément^{1,13}. L'infection au VPH étant si répandue, elle est difficile à prévenir chez la population sexuellement active. Une certaine protection est assurée en réduisant le nombre de partenaires sexuels et en adoptant des pratiques sexuelles plus sûres. La vaccination offre une nouvelle solution à la prévention primaire de l'infection au VPH¹³.

La technologie

Le VPH est un virion comportant des molécules d'ADM circulaires dans une enveloppe protéinique qui déclenche une réaction immunitaire en produisant des anticorps neutralisants de virus. Cette réaction naturelle a servi de point de départ au développement de vaccins contre le VPH qui reproduisent les protéines d'antigène par le biais de pseudo-particules virales et qui stimulent le système immunitaire sans être pathogènes^{6,14}. On a trouvé que les vaccins contre le VPH produisent un titre immunitaire beaucoup plus élevé que celui provoqué par l'immunité naturelle^{2,15}. Un adjuvant est incorporé au vaccin pour assurer une réponse immunitaire adéquate. Gardasil utilise un adjuvant breveté au sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium¹⁶, tandis que Cervarix contient un adjuvant breveté appelé « Adjuvant System 4 » (AS04), promu comme étant porteur d'antigène et immunostimulant¹⁴.

Stade de la réglementation

Gardasil (Merck Frosst) est un vaccin recombinant quadrivalent dont l'autorisation de commercialisation au Canada a été reçue en juillet 2006. Il est indiqué chez les filles et les femmes de 9 à 26 ans pour la prévention de l'infection au VPH de types 6, 11, 16 et 18 et d'autres maladies associées, à savoir le cancer du col de l'utérus (y compris l'adénocarcinome *in situ*) ; le cancer de la vulve et le cancer du vagin ; les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grades 1, 2, et 3 ; les néoplasies intraépithéliales vulvaires de grades 2 et 3 ; les néoplasies intraépithéliales vaginales de grades 2 et 3 ; et les verrues génitales¹⁷. L'homologation de ce vaccin en Europe comprend également son usage chez les hommes de 9 à 15 ans¹⁶.

Cervarix (GlaxoSmithKline), un vaccin bivalent contre les types 16 et 18 du VPH, est actuellement en cours d'examen par Santé Canada¹⁸. Cervarix a obtenu sa première autorisation de commercialisation sur un marché important en mai 2007 en Australie pour la prévention du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses causées par le VPH de types 16 et 18 chez les femmes de 10 à 45 ans¹⁹. Cervarix a été homologué en Europe en septembre 2007 pour utilisation chez les femmes de 10 à 25 ans²⁰.

Groupe cible

Au Canada, environ 1 340 femmes sont diagnostiquées chaque année avec un cancer du col de l'utérus, dont environ 380 (28 %) qui meurt de la maladie²¹. Chez les femmes canadiennes de 20 à 49 ans, le cancer du col de l'utérus est la troisième forme de cancer la plus fréquente⁵, bien que chez les femmes canadiennes de tout âge confondu, il est la onzième forme la plus fréquente²². Quant au programme de vaccination prophylactique contre le VPH (administré au niveau provincial), si les femmes âgées de 9 à 26 ans en étaient la cible, tel que recommandé par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada¹, environ 3,8 millions de filles et de femmes canadiennes seraient candidates au vaccin.

Pratique courante

La baisse au niveau de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus est largement attribuée au frottis (soit le test de Pap), avec des reculs de 50 % à 80 % dans les régions où les programmes de dépistage sont en place. Néanmoins, les baisses importantes de l'incidence et de la mortalité liées à cette maladie ont ralenti ces dernières années^{5,22,23}. Un programme de dépistage efficace par test de Pap prévient environ 70 % des cas du cancer du col de

l'utérus¹⁵, mais présente des limites. Étant donné les taux de sensibilité faibles, il y a un grand nombre de frottis anormaux nécessitant un suivi. Pour chaque cas de cancer envahissant dépisté par frottis, il y a jusqu'à 100 cas de résultats anormaux à étudier de manière plus approfondie²³.

Données probantes

Une étude méthodique récente a tenu compte de six essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sur le vaccin contre le VPH (tableau 1)¹⁰. Tous les essais ont été qualifiés de grande qualité selon l'échelle mise en point par Jadad²⁴. Sur l'ensemble, ces études ont inscrit 40 323 femmes âgées de 15 à 25 ans. La plupart des participantes étaient caucasiennes malgré l'étendue mondiale des essais. Le nombre de partenaires sexuels des participantes durant leurs vies était de six ou moins et 90 % des femmes inscrites n'avaient jamais eu de résultats de frottis anormaux.

L'analyse de la probabilité des lésions de haut degré (de grade 2 CIN ou pire) telle que rapportée par trois ECR (n = 16 569) a montré que pour chaque événement chez une femme vaccinée, il y a eu 86 événements chez les femmes des groupes témoin. Chez les femmes vaccinées, le risque regroupé de souffrir de néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2 ou pire a varié de 14 % (intervalle de confiance de 95 % : 9 % à 21 %) lors d'une analyse conforme au protocole, à 52 % (intervalle de confiance de 95 % : 43 % à 63 %) lors d'une méta-analyse modifiée en intention de traiter, par rapport au risque observé chez les groupes de témoin non vaccinés.

L'analyse des résultats secondaires (toute CIN, infection persistante au VPH ou maladie génitale externe) a également appuyé le vaccin. Les auteurs ont conclu que la vaccination prophylactique contre le VPH était efficace dans la prévention de l'infection au VPH et de la maladie cervicale précancéreuse causées par les types de VPH couverts par le vaccin, surtout chez les femmes de 15 à 25 ans ayant reçu les trois doses du vaccin, ayant eu six partenaires sexuels ou moins durant leurs vies et n'ayant jamais eu de résultats de frottis anormaux¹⁰.

Ces études présentaient un certain nombre de limites. Certains résultats, tels que l'incidence du cancer du col de l'utérus ou la mortalité, n'ont pas été évalués. Le caractère applicable des ces études pourrait être restreint par l'homogénéité des participants aux études et par la couverture du vaccin de seulement deux souches oncogènes du VPH parmi plusieurs. Le nombre de cas de suivi impossible était élevé et la durée de suivi n'était pas suffisamment longue pour pouvoir déterminer la durée de l'efficacité du vaccin.

Tableau 1: essais cliniques comparatifs et randomisé de vaccins contre le VPH

Étude	Koutsky <i>et al.</i> , 2002 (suivi Mao <i>et al.</i> , 2006)	Harper <i>et al.</i> , 2004 (suivi Harper <i>et al.</i> , 2006)	PATRICIA, 2007 (analyse intérimaire)	Villa <i>et al.</i> , 2005 (suivi Villa <i>et al.</i> , 2006)	FUTURE I, 2007	FUTURE II, 2007
Type de vaccin	Monovalent VPH 16	Bivalent VPH 16 and 18	Bivalent VPH 16 et 18	Quadrivalent 6, 11, 16 et 18	Quadrivalent 6, 11, 16 et 18	Quadrivalent 6, 11, 16 et 18
Financier de l'étude	Merck	GSK	GSK	Merck	Merck	Merck
Nom commercial	pas commercialisé	Cervarix	Cervarix	Gardasil	Gardasil	Gardasil
Adjuvant de vaccin	Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	AS04	AS04	Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium
n=	2 392	1 113	18 644	552	5 455	12 167
Phase de l'étude	2	2	3	2	3	3
Comparateur	Placébo	Placébo	Vaccin contre l'hépatite A	Placébo	Placébo	Placébo
Période de recrutement	1998 à 1999	Étude initiale 2000 à 2001; étude de suivi 2003 à 2004	2004 à 2005	2000 à 2004	2002 à 2003	2002 à 2003
Pays de recrutement	É.-U.	É.-U., Canada, Brésil	14 pays, y compris le Canada	É.-U., Brésil, Suède, Finlande, Norvège	16 pays, y compris le Canada	13 pays (sans le Canada)
Âge moyen (fourchette)	20 (16 à 23)	20 (15 à 25)	20 (15 à 25)	20 (16 à 23)	20 (16 à 24)	20 (15 à 26)
Durée de l'étude et du suivi	Étude initiale, durée moyenne de 17,4 mois ; durée moyenne du suivi : 42 mois	Étude initiale, résultats à 18 et 27 mois ; durée moyenne du suivi : 47,7 mois	Durée moyenne de 14,8 mois	Étude initiale, durée moyenne de 35 mois ; durée moyenne du suivi : 60 mois	Étude de 48 mois ; données rapportées sur une moyenne de 3 années	Étude de 48 mois ; données rapportées sur une moyenne de 3 années
Résultats de la méta-analyse en intention de traiter, RRR (IC de 95%) chez le groupe vacciné	<p>Infection au VPH persistante à 6 mois: 0,15 (0,10 à 0,21)*</p> <p>CIN de grade 2 ou pire : 0,28 (0,13 à 0,59)</p> <p>Toute CIN : 0,24 (0,14 à 0,42)</p>	<p>Infection au VPH persistante à 12 mois: 0,16 (0,06 à 0,42)</p> <p>CIN de grade 2 ou pire : 0,13 (0,02 à 0,76)</p> <p>Toute CIN : 0,13 (0,03 à 0,52)</p>	<p>Infection au VPH persistante à 12 mois: 0,29 (0,18 à 0,50)</p> <p>CIN de grade 2 ou pire : 0,19 (0,082 à 0,44)</p> <p>Toute CIN : 0,20 (0,10 à 0,40)</p>	<p>Infection au VPH persistante à 6 mois: 0,14 (0,08 à 0,23)</p> <p>Toute CIN : 0,13 (0,03 à 0,58)</p> <p>Lésions génitales externes : 0,13 (0,02 à 0,94)</p>	<p>CIN de grade 2 ou pire : 0,65 (0,46 à 0,92)</p> <p>Lésions génitales externes : 0,31 (0,22 à 0,44)</p>	<p>CIN de grade 2 ou pire : 0,56 (0,43 à 0,73)</p> <p>Toute CIN : 0,46 (0,35 à 0,60)</p>

* analyse conforme au protocole : CIN= néoplasies intraépithéliales cervicales; GSK=GlaxoSmithKline; VPH=virus du papillome humain; RRR=risque relatif rapproché.

Tableau adapté de Rambout *et al.*, 2007¹⁰ et de Franco et Ferencz, 2007.²³

Effets indésirables

Jusqu'à 90 % des personnes vaccinées souffrent de symptômes au point local d'injection (douleur, gonflement et rougeurs) et 69 % à 86 % des personnes vaccinées subissent des effets indésirables généralisés tels que les maux de tête, la fatigue, les maux d'estomac et le rash, bien que ces effets n'étaient pas entièrement attribuables au vaccin¹⁶. On a rapporté des effets indésirables graves lors des essais Gardasil, y compris les maux de tête, la gastroentérite, l'appendicite et l'atteinte inflammatoire pelvienne, chez 0,48 % des patients vaccinés¹⁰. Ce taux était le même chez le groupe vacciné et le groupe de témoin et il n'y a eu aucun décès attribué au vaccin¹⁰. Le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) aux É.-U. examine actuellement une association potentielle entre le vaccin Gardasil et le syndrome de Guillain-Barré, un trouble auto-immun. Merck, ayant obtenu l'homologation aux É.-U. en juin 2006, s'est engagé à effectuer une étude de surveillance de la sécurité et il rendra compte en 2009 avec communication mensuelle et trimestrielle des effets indésirables pendant les trois premières années après l'homologation²⁵.

Administration et coût

L'administration des vaccins Gardasil et Cervarix est par voie intramusculaire, sous régime de trois doses sur six mois. On ignore si des injections de rappel sont nécessaires. Les coûts de vaccination pour Gardasil sont au moins 400 \$CA pour le régime à trois doses^{22,26}. En plus des frais liés à l'enseignement et à la sensibilisation des patients, des familles et des prestataires, les frais de programme doivent tenir compte des coûts en personnel et en prestation.

Une analyse de rentabilité récente a extrapolé l'incidence de la vaccination contre le VPH au moyen-à-long terme. Comme l'analyse était sous l'optique du ministère de la Santé, seuls les coûts directs ont été pris en compte (en dollars 2005)⁵. Les calculs du coût par QALY ont varié selon la durée d'action (tableau 2). Les coûts de vaccin avaient des répercussions importantes ; chaque augmentation (ou baisse) de 50 \$CA dans le prix par dose du vaccin bivalent ou quadrivalent a signifié une augmentation (ou baisse) de 4 000 \$CA et 3 000 \$CA

respectivement par QALY gagné. Les variations de QALY entre le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent provenaient du fait que ce dernier permet la prévention des verrues génitales et de la maladie cervicale de bas grade. Par ailleurs, l'analyse a conclu que :

- l'immunisation des hommes n'était pas rentable sauf en cas de faibles taux de couverture chez les femmes.
- Des taux de couverture de 60 % ou plus étaient nécessaires pour faire baisser les taux de cancer du col de l'utérus.
- Il y aurait un attente de 60 ans avant de constater une réduction sensible dans les taux de cancer du col de l'utérus.
- La rentabilité serait meilleure si le dépistage par Pap était plus tardif et que les intervalles plus grandes.
- L'efficacité, la durée d'action et le coût du vaccin, de même que les indices Health Utilities utilisées pour calculer les QALY et l'inclusion des hommes au programme de vaccination, ont tous influé sur les analyses.

Trois autres évaluations économiques canadiennes ont été identifiées :

- Un document d'information du *BC Cancer Agency* a estimé les données de rentabilité à environ 45 000 – 60 000 \$ (en dollars US 2002) par QALY pour un programme de vaccination et de dépistage qui réduirait le taux de mortalité à vie du cancer du col de l'utérus de 90 %. Le coût calculé pour la Colombie-Britannique de lancer un programme de vaccination quadrivalente chez les filles de 12 ans avec un taux de participation de 80 %, 100 % efficacité du vaccin et un prix de 300 \$ par régime de trois doses, serait d'environ 6 millions \$ à la première année, mais sans éviter des frais médicaux. En extrapolant, d'ici l'année 26, il y aurait 8,2 millions \$ en coûts de programme et 3,6 millions \$ épargnés en coûts médicaux²⁷.
- Une analyse en 2007 du *BC Centres for Disease Control* a conclu que, par rapport à l'absence de vaccination, un programme de vaccination de filles âgées de 11 et 14 ans contre les types 16 et 18 du VPH (avec un coût d'environ 150 \$ par dose) serait rentable avec un coût supplémentaire par QALY de 25 000 \$, sous réserve que la durée d'action est à vie. L'immunisation des garçons n'était pas rentable avec un coût supplémentaire par QALY de 167 000 \$²⁸.

Tableau 2 : Rapport coût-efficacité des vaccins contre le VPH selon la durée de l'immunité⁵

	Vaccin bivalent (16/18) Coût par QALY*	Vaccin quadrivalent (6/11/16/18) Coût par QALY*
Durée d'action du vaccin à vie	31 060 \$	20 512 \$
Durée de 30 ans	114 846 \$	64 584 \$
Durée de 30 ans avec injection de rappel	56 028 \$	36 981 \$

Activités dans le domaine

Les types de VPH autres que les 16 et 18 sont également impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus et les fabricants de vaccin espèrent étendre la protection au-delà du 70 % des cancers du col de l'utérus couverts par les vaccins actuels¹². Certaines données probantes démontrent que les vaccins Gardasil et Cervarix exerce aussi une protection croisée contre les types oncogènes 31 et 45^{4,16,29,30}. On examine des nouveaux types de vaccins, par exemple à base de capsomères, qui sont des produits plus petits, plus stables et plus faciles à fabriquer⁴. Également à l'étude sont des régimes de vaccination à deux doses³¹.

En ce qui concerne les vaccins thérapeutiques destinés aux personnes déjà infectées au VPH, plusieurs méthodes et modes d'administration sont à l'étude. Malgré l'innocuité et l'immunogénicité notées, aucune de ces technologies ne s'est révélée utile^{4,6,8,11,32}. Au-delà de la mise au point de vaccins, on a proposé le dépistage direct du VPH dans les cellules cervicales comme moyen de mesurer le risque du cancer précurseur, mais les applications disponibles actuellement ne sont pas pratiques au niveau clinique^{2,12}.

Taux d'utilisation

Le budget canadien fédéral en mars 2007 a engagé 300 millions de \$CA sur deux ans en vue d'établir des programmes provinciaux et territoriaux de vaccination contre le VPH. La Colombie-Britannique, l'Ontario, l'Île-du-Prince-Édouard, la Nouvelle-Écosse et la Terre-Neuve-et-Labrador ont indiqué qu'ils prévoient de lancer l'immunisation des filles âgées de 11 à 13 ans pendant l'année scolaire 2007/2008 ou 2008/2009³³. À noter : le potentiel d'étendre l'utilisation des vaccins aux populations non couvertes par les programmes de vaccination ou en dehors des limites d'âge indiquées par l'approbation réglementaire.

Questions d'implantation

Les questions potentielles concernant la mise en application des vaccins contre le VPH incluent :

- *l'âge au moment de la vaccination* : en février 2007, le Comité consultatif national du Canada sur l'immunisation a conseillé l'immunisation des jeunes femmes âgées de 9 à 13 ans avant le début des relations sexuelles, au moment où l'efficacité serait la plus grande, et des femmes de 14 à 26 ans, reconnaissant que chez ce dernier groupe, il y aura un potentiel d'infection préexistante à un ou plusieurs types du VPH¹. Relativement peu de filles préadolescentes et jeunes adolescentes ont

été observées après vaccination (1 200 filles de 9 à 15 ans lors des essais sur Gardasil), tandis que cette catégorie d'âge est la cible principale de la vaccination²².

- *la durée d'action du vaccin* : les études ont seulement suivi les vaccinés sur une période maximum de 5 ans et demi¹⁰. On ignore actuellement la durée de l'immunisation au-delà de cette période et si des injections de rappel seraient nécessaires. Cette incertitude rend l'analyse des avantages à long terme et des coûts plus difficile³⁴.
- *des programmes de vaccination de « rattrapage »* : afin de toucher les femmes qui propagent l'infection au VPH le plus activement (16 à 20 ans), on examine des programmes d'immunisation de rattrapage pour celles qui ne sont pas encore infectées et celles déjà infectées pour les types de VPH non présents.
- *l'efficacité chez des groupes particuliers* : une forte mise en application chez les populations socioéconomiques plus basses est importante vu que ces femmes ont actuellement les taux les plus élevés du cancer du col de l'utérus, en partie en raison de leurs taux de dépistage au test de Pap moins qu'idéaux³⁵. Il faudrait également assurer la vaccination des femmes marginalisées et des groupes de femmes vulnérables²².
- *le nombre de partenaires sexuels durant la vie* : l'exposition au VPH est étroitement liée au nombre de partenaires sexuels durant la vie¹¹. On ignore les bénéfices du vaccin chez les femmes ayant plus de six partenaires durant leurs vies puisque ce groupe n'a pas été étudié.
- *l'immunité collective* : l'immunisation vise à rendre une population résistante à un agent infectieux ou à l'éliminer complètement en protégeant la grande majorité des individus²⁶. Avec la vaccination contre le VPH, l'immunité collective prendra plusieurs générations car plusieurs femmes sont infectées continuellement et un vaccin thérapeutique n'existe pas encore. D'ailleurs, les hommes continueront d'agir comme réservoir du VPH¹⁶.
- *la vaccination des hommes* : l'utilité de vacciner les hommes est tributaire des niveaux de vaccination obtenus chez les femmes. Par exemple, si toutes les femmes sont protégées, la transmission des types de VPH à haut risque n'est pas un souci⁸. La vaccination des hommes pourrait être rentable si les taux de vaccination chez les femmes éligibles sont moins qu'optimaux ou si l'efficacité du vaccin s'estompe au fil du temps^{16,36}. Les hommes sont susceptibles de bénéficier directement de la vaccination contre le VPH étant donné le risque réduit de contracter les verrous génitales et les cancers de l'anus, du pénis et de l'oropharynx, si la recherche ultérieure démontre

un avantage⁴. La question de rentabilité serait alors une autre affaire.

- *le besoin du dépistage continu par test de Pap* : au fil du temps, l'introduction de la vaccination contre le VPH aura des répercussions importantes sur les programmes de dépistage par test de Pap. Par exemple, le dépistage pourrait commencer à un âge plus tardif (au milieu de la vingtaine) avec des écarts de 3 à 5 ans selon les intervalles de dépistage actuels^{8,15}. On a exprimé des inquiétudes concernant une baisse éventuelle de la participation du dépistage au fur et à mesure que l'incidence et la sensibilisation décroissent ou si les femmes figuraient à tort qu'elles étaient entièrement protégées^{16,22}. Étant donné l'écart entre la vaccination et la prévention du cancer, un suivi à long terme sera nécessaire afin d'assurer que les bénéfices pour la santé se réalisent et qu'à l'avenir, les tests de Pap ou tout autre protocole de dépistage soient optimaux^{8,37}.
- *la mise en application du vaccin* : on prévoit une mise en application volontaire de la vaccination contre le VPH pour prendre compte des différences religieuses concernant la sexualité des adolescents, de l'opinion anti-vaccin et des soucis au niveau de l'efficacité ou de l'innocuité à long terme^{16,38}.
- *la surveillance des programmes de vaccination* : si l'on veut déterminer l'impact et les bénéfices d'un programme de vaccination contre le VPH, il faut concentrer sur la surveillance à long terme des résultats tels que l'implémentation du vaccin, le dépistage de suivi, l'incidence du cancer et la rentabilité^{35,38}.
- *les variations dans les proportions des types oncogènes* : on l'ignore de quelle manière la vaccination contre le VPH des types 16 et 18 pourrait influencer sur la distribution d'autres types de VPH à haut risque¹⁶. Avec la suppression de certains types de VPH par l'immunisation, les types non supprimés pourraient bénéficier d'un avantage évolutif et devenir plus prévalents ou bien dominants²⁶. Un tel « remplacement des types » pourrait avoir lieu si il y avait une compétition partielle entre les types de VPH lors de l'infection naturelle, sans protection croisée contre les types de VPH concurrents⁸. Même si cette question ne semblerait pas être un sujet de préoccupation, il pourrait tout de même être plus intelligent de travailler sur un vaccin pan-VPH. Néanmoins, vu l'état actuel de la science et de l'évolution technologique, ceci ne semblerait pas imminent⁷.

- *variation de la distribution des types de VPH* : les proportions relatives des types de VPH varient partout au monde et selon les populations ethniques, tout comme la proportion des types de VPH liés au cancer du col de l'utérus. Ceci pourrait avoir une incidence sur les services de santé requis pour les cohortes d'immigrants et d'autres populations particulières.

Le Comité consultatif national de l'immunisation prévoit la publication de ses recommandations concernant la vaccination contre le VPH en fin 2007²².

Références

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Can Commun Dis Rep* 2007;33(ACS-2):1-31.
2. Crum CP, et al. *J Clin Oncol* 2003;21(10:Suppl):Suppl-230s.
3. Clifford GM, et al. *Lancet* 2005;366(9490):991-8.
4. Ames A, et al. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9(2):151-8.
5. Brisson M, et al. *Vaccine* 2007;25(29):5399-408.
6. Arbyn M, et al. *J Clin Virol* 2007;38(3):189-97.
7. Fradet-Turcotte A, et al. *Antivir Ther* 2007;12(4):431-51.
8. Dillner J, et al. *Clin Exp Immunol* 2007;148(2):199-207.
9. Dunne EF, et al. *J Infect Dis* 2006;194(8):1044-57.
10. Rambout L, et al. *CMAJ* 2007;177(5):469-79.
11. Villa L, et al. *Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
12. Schiffman M. *Cancer* 2007;111(3):145-53.
13. HPV Consensus Guidelines Committee. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(8 Suppl 3).
14. Pietrangeli CE, et al. Evolving human papillomavirus (HPV) vaccine landscape: a report from The 63rd Annual Clinical Meeting of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Ottawa, Ontario, June 21 - 26, 2007. Dans : *Annual Clinical Meeting of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; 2007 Jun 21*. Ottawa: SOGC; 2007. p. 14.

15. Garland SM. *Sexual Health* 2006;3(2):63-5.
16. Boot HJ, et al. *Vaccine* 2007;25(33):6245-56.
17. Santé Canada. *Avis de décision portant sur Gardasil^{MD}*. Ottawa: Santé Canada; 2006. Accessible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/nd_ad_2006_gardasil_102682_f.pdf/
18. Dawar M, et al. *Synthèse de la littérature sur le VPH 6, 11, 16 et 18: caractéristiques de la maladie et du vaccin: Canada* [Bulletin d'information sur les maladies infectieuses]. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada 2007. Accessible au: http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/pdf/lr-sl_2_f.pdf/
19. GlaxoSmithKline. *Largest cervical cancer vaccine efficacy trial shows CervarixTM provides excellent protection against lesions caused by the most common cancer-causing virus types* [communiqué de presse]. Mississauga: GSK; 2007. Accessible au : <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/20070628.pdf/>
20. GlaxoSmithKline's cervarix vaccine gets European green light [journal en ligne]. *PharmaTimes*, 2007.
21. Canadian Cancer Society, et al. *Canadian cancer statistics 2007*. Toronto: the Society; 2007. Accessible au : http://129.33.170.32/vgn/images/portal/cit_86751114/36/15/1816216925cw_2007stats_en.pdf/
22. Lippman A, et al. *CMAJ* 2007;177(5):484-87.
23. Franco EL, et al. *Future Oncology* 2007;3(3):319-27.
24. Jadad AR, et al. *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
25. Baylor NW. *Quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine, GARDASIL approval letter* [FDA memorandum]. Rockville(MD): Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2006. Accessible au : <http://www.fda.gov/cber/approvltr/hpvmer060806L.htm/>
26. De Soto J. *J Fam Pract* 2007;56(4):267-8.
27. BC Cancer Agency. *A population based HPV immunization program in British Columbia: background paper*. Vancouver: The Agency; 2006. Accessible au : <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/3559E2B1-7D72-4D57-952E-E1CDD1E9F6E0/14494/HPVImmunizationReportJanuary172007.pdf/>
28. Marra F. *Is it cost-effective to vaccinate girls and boys with the HPV vaccine?* Vancouver: B.C. Centre for Disease Control; 2007. Accessible au : http://www.cdc.ubc.ca/Publications/Presentations/FM_HP_V_May%202007.pdf/
29. Harper DM, et al. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
30. HPV vaccine offers cross-protection. *Med Post* 2007(October 2):1,41.
31. Agence de la santé publique du Canada. *Les faits sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre le VPH*. Ottawa: l'Agence; 2007. Accessible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/hpv-vph/fact-faits_f.html#9/
32. Hildesheim A, et al. *JAMA* 2007;298(7):743-53.
33. Picard A. How politics pushed the HPV vaccine. *Globe and Mail* 2007;(August 11):A2.
34. Brisson M, et al. *CMAJ* 2007;175(5):464-8.
35. Raffle AE. *BMJ* 2007;335(7616):375-7.
36. Garnett GP, et al. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S178-S186.
37. Dasbach EJ, et al. *Epidemiologic Reviews* 2006;28:88-100.
38. Lo B. *BMJ* 2007;335(7616):357-8.

Citer comme suit : Foerster V, Murtagh J. *Vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : une mise à jour canadienne*. [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 109]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

Nos remerciements à M. Raymond Banks, spécialiste de l'information, pour ce bulletin.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : **Hans Krueger, BRS BA(Hon) MSc PhD**, H. Krueger & Associates Inc. **Tom Jefferson, MD FFPHM**, Cochrane Vaccines Field, **Abby Lippman, PhD**, McGill University, **Madeline Boscoe, RN DU**, Canadian Women's Health Network.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ