



information



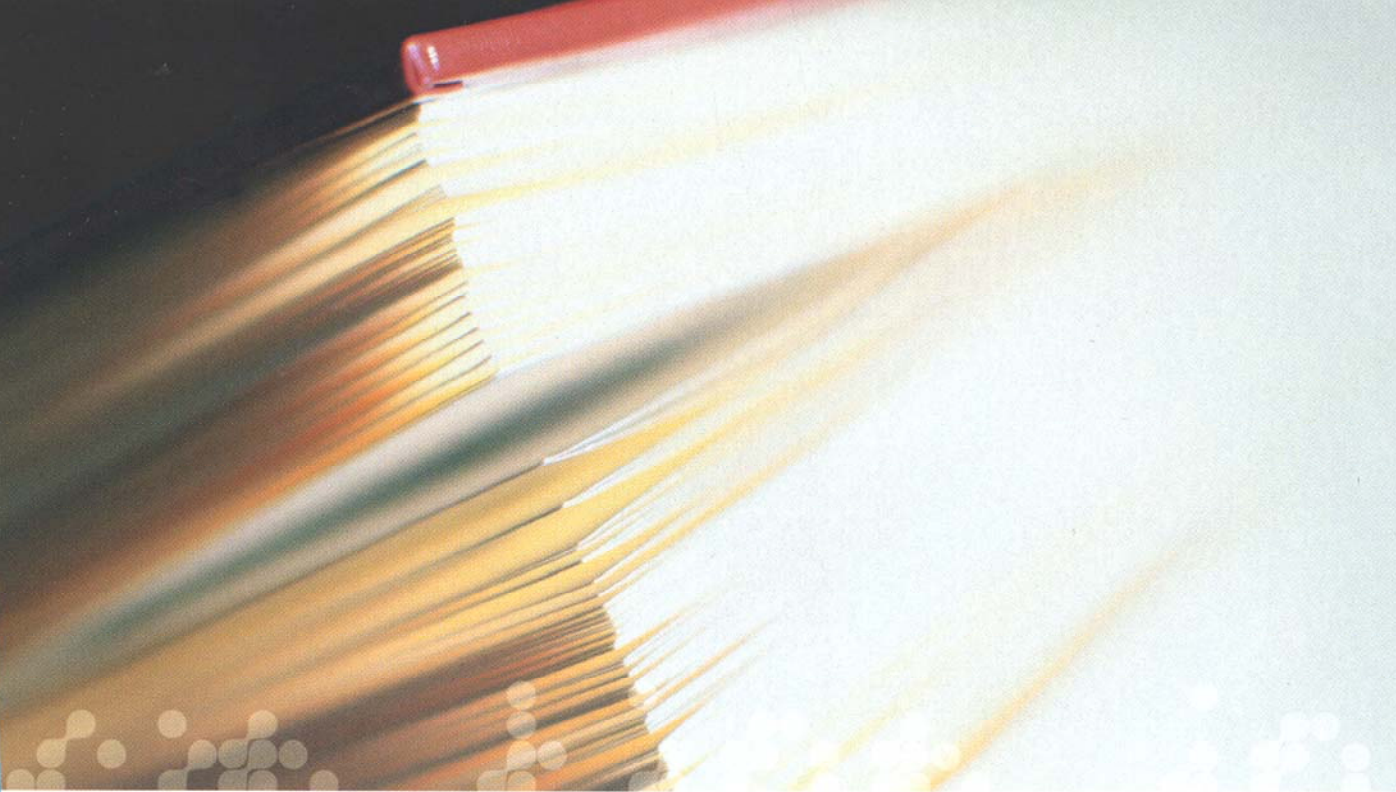
formation



recherche



*coopération
internationale*



PRÉVENTION PAR LA VACCINATION DES MALADIES
ATTRIBUABLES AUX VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN AU QUÉBEC

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

SOMMAIRE ET RECOMMANDATIONS ET SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

PRÉVENTION PAR LA VACCINATION DES MALADIES
ATTRIBUABLES AUX VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN AU QUÉBEC

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC (CIQ)

DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

OCTOBRE 2007

RÉDACTEURS

Ève Dubé, Unité de recherche en santé publique, CHUQ-CHUL
Bernard Duval, Institut national de santé publique du Québec
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels, responsable du dossier
Vladimir Gilca, Institut national de santé publique du Québec
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Patricia Goggin, Institut national de santé publique du Québec
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels

MEMBRES DU CIQ :

MEMBRES ACTIFS

François Boucher, Centre de recherche du CHUL
Nicole Boulianne, Institut national de santé publique du Québec
Gaston De Serres, Institut national de santé publique du Québec
Philippe De Wals, Institut national de santé publique du Québec
Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec
Bernard Duval, Institut national de santé publique du Québec
Charles Frenette, Hôpital Charles Lemoyne
Maryse Guay, Direction de la santé publique de la Montérégie
Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants
Louis Valiquette, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

MEMBRES LIAISON

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
Fernand Guillemette, Direction de la santé publique de Mauricie-Centre-du-Québec
Marielle Lehoux-Brisson, Association de CLSC et CHSLD du Québec
Yvon Lemire, Association des pédiatres du Québec

MEMBRES EX-OFFICIO

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux
Vladimir Gilca, Institut national de santé publique du Québec

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 – 4^e TRIMESTRE 2007
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-51327-8 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-51326-1 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2007)

COLLABORATEURS

Céline Bouchard, Centre médical Santé Femme
Marc Brisson, Unité de recherche en santé publique, CHUQ-CHUL
Anne-Marie Clouâtre, Direction de la santé publique de la Montérégie
Michel Couillard, Institut national de santé publique du Québec
François Coutlée, Hôpital Notre-Dame, CHUM
Anne Dionne, Centre de santé et de services sociaux Champlain
Marc Dionne, Institut national de santé publique du Québec
Ève Dubé, Unité de recherche en santé publique, CHUQ-CHUL
Anne-Marie Grenier, Agence de santé et de services sociaux de la Mauricie et du Centre-du-Québec
Patricia Goggin, Institut national de santé publique du Québec
Patricia Hudson, Agence de la santé et des services sociaux de Laval
Yves Jalbert, ministère de la Santé et des Services sociaux
Brigitte Laflamme, ministère de la Santé et des Services sociaux
Antoine Loutfi, ministère de la Santé et des Services sociaux
Renée Maranda-Aubut, Direction de la santé publique de la Capitale-Nationale
Marie Plante, Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ
Isabel Rodrigues, Centre de santé et de services sociaux de Laval, CLSC du Marigot
Philippe Sauthier, Hôpital Notre-Dame, CHUM
Chantal Sauvageau, Unité de recherche en santé publique, CHUQ-CHUL
Marc Steben, Institut national de santé publique du Québec

SECRÉTARIAT

Marie-France Richard, Isabelle Petillot et Sylvie Muller, Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec.

INTRODUCTION

Le Comité d'immunisation du Québec (CIQ) conseille le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) depuis 1990 sur l'utilisation des nouveaux vaccins. Ce rôle a été maintenu lors de la création de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) auquel le CIQ a été rattaché. Le CIQ est formé de spécialistes en santé publique, pédiatres et infectiologues qui sont les membres actifs avec droit de vote. Des membres d'office et membres liaisons font également partie du comité.

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 suivi une procédure un peu différente pour la préparation de ce rapport en travaillant avec un groupe élargi d'experts provenant notamment des secteurs de la gynécologie, de la lutte contre le cancer et des infections transmissibles sexuellement.

La synthèse des connaissances a été effectuée par un comité de rédaction de quatre personnes en suivant le modèle développé par Erickson et De Wals (Vaccine, 2005) qui constitue actuellement la référence en ce domaine. Cette synthèse des connaissances couvre les informations disponibles jusqu'au 15 août 2007. Une rencontre élargie du CIQ à laquelle participait plus de 20 experts des domaines intéressés par les maladies attribuables au VPH a eu lieu les 31 mai et 1^{er} juin 2007 à Longueuil. Les recommandations énoncées dans ce rapport ont été élaborées durant cette rencontre. Le CIQ a ensuite tenu une réunion spéciale le 15 juin pour finaliser l'énoncé des recommandations. Elles ont ensuite été envoyées en consultation durant l'été aux principaux organismes intéressés par cette problématique. Lors de sa rencontre du 27 septembre 2007, le CIQ a pris acte des commentaires, fait les modifications appropriées et adopté la version finale du rapport.

Le rapport est divisé en deux parties : un résumé exécutif qui souligne les principaux éléments du problème et énonce les recommandations du CIQ, suivi de la synthèse détaillée des connaissances. Sans occulter les autres maladies causées par le VPH, le rapport se concentre sur la prévention du cancer du col utérin. C'est l'objectif prioritaire qui a été retenu lors de la rencontre élargie du CIQ où les recommandations ont été élaborées. Cela ne diminue en rien l'intérêt de prévenir également les autres maladies causées par le VPH.

La possibilité de prévenir le cancer du col utérin par la vaccination est à la fois une opportunité extraordinaire et un défi difficile à relever. Le cancer du col utérin reste un tueur malgré les efforts considérables qui sont investis dans le dépistage et sa quasi-disparition serait un gain remarquable. Mais la complexité scientifique et organisationnelle de ce nouveau programme n'a pas de commune mesure avec celle des autres programmes d'immunisation, principalement à cause de la nécessité de faire travailler de concert des secteurs qui n'avaient jamais travaillé ensemble jusqu'à maintenant et qui ont des traditions fort différentes.

Le CIQ remercie tous ceux qui ont contribué à la préparation de ce rapport. Il reste disponible pour appuyer les responsables du programme québécois d'immunisation dans l'application et la mise à jour de ces recommandations.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XI
1 SOMMAIRE ET RECOMMANDATIONS.....	1
1.1 Fardeau de la maladie.....	1
1.2 Les vaccins VPH.....	2
1.3 Bénéfices attendus d'un programme universel de vaccination.....	3
1.4 Acceptabilité et faisabilité de la vaccination.....	4
1.5 Recommandations.....	4
1.5.1 Stratégies et programmes d'immunisation.....	4
1.5.2 L'impact de la vaccination sur le dépistage.....	6
1.5.3 Évaluation du programme.....	7
1.6 Justification de l'utilisation d'un calendrier allongé.....	8
1.6.1 Arguments immunologiques.....	8
1.6.2 Arguments opérationnels.....	8
1.6.3 Assurance d'efficacité.....	9
1.7 Bibliographie du sommaire.....	9
2 SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES.....	11
2.1 Chapitre 1 – Le fardeau de la maladie.....	11
2.1.1 Caractéristiques de l'agent infectieux et pathogénicité.....	11
2.1.2 Épidémiologie des infections causées par le VPH et histoire naturelle de la maladie.....	12
2.1.3 Manifestations cliniques.....	18
2.1.4 Données épidémiologiques.....	19
2.1.5 Traitement actuel de la maladie et prévention par des moyens autres que l'immunisation.....	21
2.1.6 Impact sanitaire de la maladie dans la population (fardeau clinique).....	23
2.1.7 Impact social de la maladie.....	25
2.1.8 Impact économique.....	26
2.2 Chapitre 2 – Caractéristiques des vaccins.....	26
2.2.1 Nature et caractéristiques de l'agent immunitaire.....	26
2.2.2 Nature et caractéristiques des vaccins.....	27
2.2.3 Fabrication du vaccin, capacité de production et approvisionnement.....	27
2.2.4 Administration, nombre de doses, association avec d'autres vaccins.....	28
2.2.5 Nature et caractéristique de la réponse immunitaire.....	28

2.2.6	Immunogénicité dans différents groupes de population	29
2.2.7	Efficacité des vaccins à court et à long terme	31
2.2.8	Effet des vaccins sur la transmission des organismes pathogènes	33
2.2.9	Efficacité à court et à long terme pour la population	34
2.2.10	Sécurité des vaccins	35
2.2.11	Interaction possible avec d'autres vaccins	35
2.2.12	Conclusion du chapitre 2 :	36
2.3	Chapitre 3 - Stratégies et programme d'immunisation	36
2.3.1	Recommandations existantes pour l'utilisation du vaccin	36
2.3.2	But de l'immunisation	37
2.3.3	Les différentes stratégies et programmes de vaccination envisageables pour réduire l'incidence du cancer du col	37
2.3.4	Modalité d'implantation	38
2.3.5	Objectifs de programme en termes de réduction des pathologies entraînées par les VPH	39
2.3.6	Objectifs opérationnels	39
2.4	Chapitre 4 - Cout-efficacité d'un programme de vaccination contre les VPH	39
2.4.1	Coût du vaccin	39
2.4.2	Coût éventuel d'un programme	39
2.4.3	Efficacité du programme en termes de réduction de la maladie	40
2.4.4	Bénéfices économiques et sociaux	43
2.4.5	Autres bénéfices indirects	44
2.5	Chapitre 5 – Acceptabilité d'un éventuel Programme de vaccination contre les VPH	44
2.5.1	Perceptions de la population sur les risques, la sévérité et la nécessité de contrôler le VPH	44
2.5.2	Demande et acceptabilité du programme d'immunisation pour les professionnels de la santé	46
2.5.3	Priorité d'approbation des programmes d'immunisation en comparaison aux autres programmes	49
2.6	Chapitre 6. - Faisabilité de l'implantation d'un éventuel programme de vaccination contre les VPH	51
2.6.1	Impacts sur les programmes d'immunisation et sur le secteur des soins de santé	51
2.6.2	Accessibilité de la population cible/niveau estimé de couverture	52
2.6.3	Disponibilité des ressources pour le marketing et l'information auprès du public ainsi que pour la communication et la formation des professionnels de la santé	52
2.7	Chapitre 7 - Capacité d'évaluer le programme d'immunisation contre les VPH	53

2.7.1	Désirabilité de l'évaluation pour le public, les professionnels de la santé et les décideurs.....	54
2.7.2	Systèmes d'information pour mesurer les couvertures vaccinales et la qualité des services d'immunisation	54
2.7.3	Système d'information pour mesurer la réduction des maladies causées par les VPH et les impacts sur le dépistage du cancer du col	55
2.7.4	Systèmes d'information pour les effets secondaires des vaccins.....	56
2.7.5	Système pour relier les différentes banques de données et concept de zones d'évaluation	56
2.7.6	Conclusion du chapitre 7	56
2.8	Chapitre 8 - Équité du nouveau programme incluant l'universalité, l'accessibilité et la gratuité des services pour les groupes de la population les plus vulnérables	57
2.9	Chapitre 9 - Considérations éthiques, incluant le consentement éclairé et la protection des données médicales confidentielles	57
2.10	Chapitre 10 - Conformité d'un éventuel programme de vaccination contre les VPH avec les programmes planifiés ou déjà existants dans d'autres juridictions/pays.....	58
2.11	Chapitre 11 - Questions de recherche :	60
	RÉFÉRENCES	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Classification des types de VPH selon leur degré de risque pour le cancer du col utérin	11
Tableau 2	Données québécoises sur la prévalence des infections par le VPH	13
Tableau 3	Fraction attribuable du risque attribué au VPH pour différents cancers.....	17
Tableau 4	Incidence des cancers anogénitaux pour 100 000 femmes/années, Québec, 1999-2001.....	20
Tableau 5	Probabilité de survie relative à 5 ans, Québec (cancers diagnostiqués en 1993-1995).....	21
Tableau 6	Nombre de cas (ajusté pour la fraction attribuable du risque associé au VPH) et nombre de décès (non ajusté) pour les cancers anogénitaux au Québec	24
Tableau 7	Répartition des cas anormaux et estimation du nombre de femmes référées pour une colposcopie au Québec en 2005	25
Tableau 8	Composition des vaccins anti-VPH	27
Tableau 9	Administration des vaccins anti-VPH.....	28
Tableau 10	Les effets attendus de différentes stratégies de vaccination.....	37
Tableau 11	Impact de la vaccination contre les VPH sur la maladie en fonction de différentes caractéristiques des vaccins.....	42
Tableau 12	Proportions des cliniciens québécois ayant l'intention de recommander le vaccin VPH à leurs patients	47
Tableau 13	Opinion des cliniciens québécois sur le dépistage et la vaccination	48
Tableau 14	Pourcentage des professionnels de santé publique en accord avec les affirmations suivantes :	50
Tableau 15	Comportement sexuel par groupe d'âge des adolescents et adolescentes canadiens, ACSA 2005	52
Tableau 16	Âge lors de la première relation sexuelle rapportée par les filles de 15 à 19 ans, cycle 2.1 ESCC 2003	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Principales étapes de la carcinogenèse pour le cancer du col utérin.....	16
Figure 2a	Répartition des cas de cancer du col utérin au Québec selon l'âge, 1997-2001	19
Figure 2b	Taux d'incidence de cancer du col utérin au Québec selon l'âge, 1998-2001	20
Figure 3	Proportion de femmes de 18 à 69 ans ayant passé un test de Pap au cours d'une période de moins de trois ans, Québec, provinces canadiennes et Canada, 2003	23

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SIGLE	ABRÉVIATIONS
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ACQ	Association des cytologistes du Québec
ASC-US	<i>Atypical squamous cells of unknown origin</i>
CAP	Connaissances, attitudes et pratiques
CCI	Comité canadien sur l'immunisation
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CIN	<i>Cervical intraepithelial neoplasia</i>
CIQ	Comité d'Immunisation du Québec
CML	Cytologie en milieu liquide
cLIA	Competitive Luminex based immunoassay
cRIA	Competitive radioimmunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ISC	Inforoute Santé du Canada
ITS	Infection transmise sexuellement
LIBG	Lésions intraépithéliales de bas grade
LIHG	Lésions intraépithéliales de haut grade
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MGT	Moyenne géométrique des titres
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PPV	Pseudoparticules virales
PRR	Papillomatose respiratoire récidivante
QALY	Année de vie ajustée pour la qualité
TMG	Titres moyens géométriques
VPH	Virus du papillome humain
URR	<i>Upstream regulation region</i>

1 SOMMAIRE ET RECOMMANDATIONS

1.1 FARDEAU DE LA MALADIE

Il existe environ 40 types de virus du papillome humain (VPH) qui affectent la zone anogénitale des humains, dont une quinzaine sont susceptibles de provoquer le cancer. Le cancer du col utérin est le premier type de cancer à avoir été associé au VPH; le virus est présent dans plus de 99 % des cas. Le VPH est aussi associé à plusieurs autres sièges de cancer, notamment l'anus, la vulve, le vagin, le pénis et l'oropharynx. Les types 16 et 18 sont associés à environ 70 % des cancers du col utérin.

Le risque d'acquérir une infection aux VPH survient très tôt après le début des relations sexuelles. En Amérique du Nord, l'incidence cumulative à vie est estimée à plus de 70 % pour tous les types confondus, ce qui fait du VPH l'infection transmise sexuellement la plus fréquente. La prévalence la plus élevée est observée chez les 20-24 ans.

La plupart des infections aux VPH sont asymptomatiques et disparaissent spontanément en moins de 24 mois. Cependant, les infections persistantes peuvent évoluer vers le cancer. Cette évolution prend typiquement plusieurs années, voire des décennies. Sans traitement, les cancers invasifs connaissent généralement une issue fatale à plus au moins brève échéance. La chance de survie varie selon le traitement et le stade au moment du diagnostic.

Le taux d'incidence standardisé à la population canadienne de cancer du col utérin est de 6 pour 100 000, une nette diminution par rapport à ce qu'il était en 1978 (14,7 pour 100 000). Avec 1 350 cas au Canada dont 325 au Québec, le cancer du col vient au 13^e rang des cancers chez les femmes et au 2^e rang chez les Canadiennes de 20 à 44 ans. Annuellement, il y a environ 240 décès dus au cancer du col utérin au Canada dont 80 au Québec. Ce cancer est pratiquement inexistant avant l'âge de 20 ans, et rare avant 30 ans. Les autres cancers (vagin, vulve, anus, pénis) causés par le VPH totalisent environ 140 cas par année au Québec.

On pratique beaucoup d'activités de dépistage du cancer du col utérin. Il n'existe pas au Québec d'approche organisée du dépistage. Celui-ci est donc opportuniste. Environ 1 260 000 examens cytologiques de dépistage (test de Papanicolaou) sont faits annuellement. L'absence de système d'information centralisé et de lignes directrices québécoises pour le suivi des cas anormaux ne permet pas de connaître la proportion des femmes ayant eu un résultat anormal et leur cheminement dans le système de santé. On estime que 9 % des résultats de ces examens sont anormaux ou insuffisants et nécessitent un suivi; si on appliquait les normes américaines en matière de suivi, cela entraînerait 68 000 colposcopies annuellement.

Au Québec, les coûts du dépistage seul avaient été estimés à 32,2 M\$ pour l'année 1995. Il n'existe pas d'estimation plus récente. Aux États-Unis, on considère que le dépistage du cancer du col utérin et le suivi des cas anormaux correspondent à 85 % du fardeau économique relié à la lutte contre ce cancer.

Les impacts sur le plan psychosocial d'un résultat anormal au dépistage, la nécessité de répéter l'examen ou de recevoir des traitements génèrent de l'anxiété et comportent des inconvénients significatifs pour les personnes concernées.

Les VPH sont aussi associés à des lésions non cancéreuses comme les condylomes anogénitaux. Ceux-ci sont associés aux types 6 et 11 dans 90 % des cas. On ne possède pas de données épidémiologiques précises sur leur incidence. Il s'agit d'une condition relativement fréquente. En extrapolant à partir des données américaines, on aurait environ 20 000 nouveaux cas par année au Québec. La papillomatose respiratoire récidivante est également associée au VPH. C'est une affection beaucoup plus rare, mais qui peut être sévère.

1.2 LES VACCINS VPH

Deux vaccins contre les VPH ont été testés dans des études cliniques, respectivement Gardasil^{MC} par Merck Frosst et Cervarix^{MC} par GlaxoSmithKline. Le vaccin quadrivalent Gardasil^{MC}, contenant les VPH de types 6, 11, 16 et 18, a été homologué au Canada en 2006. Le vaccin bivalent Cervarix^{MC}, contenant les VPH de types 16 et 18, a été soumis pour homologation. Ce dernier vaccin contient un nouvel adjuvant, le AS04. Leur calendrier de vaccination comporte trois doses réparties sur une période de 6 mois.

Les vaccins Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC} sont des vaccins sous-unitaires qui contiennent des pseudoparticules virales produites par des technologies recombinantes. Ces vaccins ne peuvent pas causer la maladie, car ils ne contiennent aucun produit biologique vivant ou ADN et ils ne sont pas infectieux. Lors des essais cliniques, les vaccins se sont montrés sécuritaires et généralement bien tolérés.

Dans les essais cliniques, les deux vaccins ont démontré une efficacité remarquable de plus de 95 % contre le développement des lésions de haut grade associées aux VPH 16 et VPH 18 pour des périodes allant jusqu'à 5,5 ans.

Des données d'immunogénicité sont disponibles pour les femmes de 9 à 26 ans et les hommes de 9 à 15 ans vaccinés avec Gardasil^{MC} et pour les femmes de 10 à 45 ans vaccinées avec Cervarix^{MC}. Un mois après l'administration de la troisième dose, presque tous les participants (≥ 99 %) développent des anticorps contre les types de VPH contenus dans les vaccins. Les titres d'anticorps obtenus après la vaccination sont 10 à 100 fois plus élevés que les titres produits par l'infection naturelle. Les études comparatives ont révélé que la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-VPH chez les préadolescents et adolescents de 9-14 ans était deux fois plus élevée que la MGT chez les femmes de 15-25 ans. Un mois après la deuxième dose de Gardasil^{MC}, la MGT observée chez les jeunes de 10-15 ans était plus haute que la MGT observée un mois après la troisième dose chez les femmes de 16-23 ans. Le taux de séroconversion un mois après la deuxième dose dépassait 97,5 % pour tous les types de VPH inclus dans le vaccin. La signification clinique de ces résultats demeure à préciser, car le seuil d'anticorps pour assurer la protection n'est pas encore établi.

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

- la réduction du nombre d'anomalies cervicales modérées et sévères (cervical intraepithelial neoplasia CIN 2/3) et d'adénocarcinome in situ;
- la réduction de l'incidence des infections persistantes avec les types des virus inclus dans les vaccins.

On n'a pas utilisé le cancer du col utérin comme critère primaire de l'efficacité des vaccins anti-VPH dans les essais cliniques en raison du délai d'apparition et pour des raisons éthiques. À noter que l'évaluation de ces marqueurs d'efficacité deviendra essentielle après l'implantation du programme et demandera la mise en place de systèmes d'information spécifiques.

Outre la prévention des lésions causées par les VPH 16 et 18, on a démontré une efficacité de l'ordre de 35 à 60 % du vaccin Cervarix à prévenir les infections causées par les types 31 et 45 qui sont responsables de 8-10 % des cancers du col. Le vaccin Gardasil a démontré une protection de 99 % contre les condylomes ano-génitaux.

On n'a pas pour l'instant de données sur l'efficacité des vaccins chez les hommes. Les femmes qui ont déjà été infectées par un des types contenus dans le vaccin ne peuvent plus profiter de l'effet protecteur du vaccin pour ce type, d'où l'intérêt de vacciner avant le début des contacts sexuels.

Le calendrier à 3 doses données à 0, 2, 6 ou 0, 1, 6 mois est actuellement recommandé par les fabricants. Un essai clinique visant à connaître l'immunogénicité chez les enfants de 9-13 ans d'un calendrier comportant 2 doses espacées de 6 mois débutera à l'automne 2007. Cet essai clinique est financé par les ministères de la Santé de Colombie-Britannique, du Québec et de la Nouvelle-Écosse.

1.3 BÉNÉFICES ATTENDUS D'UN PROGRAMME UNIVERSEL DE VACCINATION

Plusieurs modèles ont été développés pour prédire l'impact à long terme de différentes stratégies de vaccination et estimer leur coût-avantage. Les vaccins peuvent prévenir 70 % des cas de cancer du col. Ils peuvent également prévenir environ 55 % des lésions de haut grade et 25 % des lésions de bas grade qui sont causées par les VPH 16 et 18. La durée de protection est l'élément qui influence le plus l'impact de la vaccination. Une importante proportion du bénéfice potentiel pourrait être perdue si l'efficacité du vaccin diminuait avec le temps et si on ne faisait ainsi que reporter les cas de cancer à plus tard. En conséquence, la mesure de la persistance de l'efficacité demandera la mise en place de procédures d'évaluation spécifiques.

Un programme de vaccination universelle qui rejoindrait les filles de 14 ans ou moins coûterait environ 25 000 \$ par QALY (années de vie ajustées pour la qualité) si le vaccin était efficace pour la vie entière et coûtait environ 400 \$ par personne vaccinée. C'est un seuil qui peut être considéré comme acceptable pour une intervention en santé. Ce coût par

QALY augmente progressivement après l'âge de 14 ans alors qu'augmente la proportion des filles ayant été infectées par l'un ou l'autre des types contenus dans le vaccin.

1.4 ACCEPTABILITÉ ET FAISABILITÉ DE LA VACCINATION

La majorité des études recensées soulignent un faible niveau de connaissances sur le VPH dans la population, notamment sur sa prévalence et sur ses liens avec le cancer du col utérin.

En dépit de ce manque de connaissances, un intérêt important pour les vaccins contre les VPH a été recensé. L'intention d'accepter la vaccination contre les VPH est élevée chez les adolescentes et les jeunes femmes aussi bien que chez les parents pour leurs adolescents.

Une enquête, conduite à l'hiver 2006 dans la région de la Capitale-Nationale, a rejoint 471 répondants âgés entre 18 et 69 ans. Seulement 15 % avaient entendu parler du VPH. Malgré tout, 91 % des participantes âgées entre 18 et 25 ans accepteraient de recevoir une vaccination contre les VPH. Par contre, seulement 65 % le voudraient toujours si elles devaient en assumer le coût. La nécessité de payer pour le vaccin était la principale barrière, particulièrement pour les jeunes de 18-25 ans. La majorité des participants (73 %) étaient favorables à ce que le vaccin contre les VPH soit administré aux adolescentes avant le début de leur vie sexuelle.

Les études réalisées soulignent également l'attitude favorable des professionnels de la santé face à la vaccination contre les VPH. Une étude conduite auprès de 264 obstétriciens-gynécologues, 338 pédiatres et 160 omnipraticiens québécois concluait que plus de 90 % des participants avaient l'intention de recommander les vaccins contre les VPH à leurs patients. Une enquête semblable, menée auprès de professionnels de santé publique du Québec, indiquait que le vaccin contre les VPH était perçu utile pour un programme de vaccination universel par 99 % des participants.

1.5 RECOMMANDATIONS

1.5.1 Stratégies et programmes d'immunisation

But à court terme : La prévention des précurseurs des cancers du col utérin.

But à long terme : La réduction de l'incidence et de la mortalité entraînées par les cancers du col utérin.

Principes à la base des recommandations :

- Ces vaccins sont bénéfiques pour toutes les jeunes femmes de 9 à 26 ans. Cependant, en raison de leur coût élevé, le CIQ a priorisé leur utilisation en recherchant une efficacité optimale, c'est-à-dire en maximisant les retombées des ressources consommées;
- Il est préférable d'administrer les vaccins contre les VPH avant le début des relations sexuelles pour bénéficier d'une efficacité maximale des vaccins;

- Il est préférable d'administrer les vaccins en milieu scolaire primaire pour obtenir des couvertures vaccinales plus élevées, à un moindre coût;
- Il est possible qu'un calendrier modifié à deux ou trois doses de vaccin assure une protection équivalente, voire supérieure aux calendriers recommandés par les fabricants.

Vaccination de routine :

Le comité recommande un programme de vaccination scolaire des filles en quatrième année primaire, conjointement à la vaccination contre l'hépatite B. On recommande que le vaccin soit administré selon un calendrier allongé. L'intervalle entre les deux premières doses serait de 6 mois. La troisième dose devrait être administrée en troisième secondaire, lors de la vaccination avec le DCaT, si cela s'avérait nécessaire (voir la justification détaillée au point 1.6).

Vaccination de rattrapage :

La vaccination des filles en quatrième année du primaire devrait idéalement être jumelée pendant quelques années à une vaccination de rattrapage. Ce rattrapage sera conditionné par les ressources disponibles. La vaccination de rattrapage devrait être effectuée avec trois doses du vaccin, conformément aux recommandations des fabricants. Le CIQ propose d'exécuter le rattrapage selon l'ordre de priorité suivant :

- toutes les filles de troisième secondaire jusqu'à l'arrivée des cohortes vaccinées en 4^e primaire;
- toutes les filles de quatrième et cinquième secondaire lors de la première année du programme;
- les jeunes filles ayant quitté l'école qui sont du même âge que celles qui seront vaccinées en milieu scolaire devraient pouvoir recevoir la vaccination gratuitement dans des centres de vaccination désignés.

Pour les autres femmes de 26 ans et moins, il serait souhaitable d'offrir le vaccin gratuitement. Cependant, si cette stratégie est difficilement réalisable pour des raisons budgétaires, différentes mesures visant à faciliter l'accessibilité au vaccin devraient être développées et mises en place (par exemple : offrir le vaccin dans les Groupes de Médecine Familiale à un coût moindre, développer des systèmes accessibles de vaccination des adultes, négocier le remboursement d'une partie du coût du vaccin par les compagnies d'assurances, etc.).

En raison du nombre plus élevé de cancers du col utérin chez les femmes autochtones et Inuit, des problèmes d'accès au dépistage et de suivi des cas anormaux, le comité recommande que le vaccin contre les VPH soit offert gratuitement à toutes les adolescentes âgées entre 9 et 18 ans qui vivent dans les régions sociosanitaires 17, 18 et dans les vingt-huit communautés des Premières Nations non conventionnées dont le programme d'immunisation est assuré par la santé publique du Québec.

Le programme devrait être mis en œuvre dès l'année scolaire 2008-2009. D'ici là, on devrait procéder à la formation du personnel de santé, à l'information du public, à la conception et à la validation des outils nécessaires à la réalisation du programme scolaire, au développement et à la mise en place des stratégies de vaccination des adultes hors scolaire, à la conception et à la mise en place des systèmes d'évaluation.

1.5.2 L'impact de la vaccination sur le dépistage

Le dépistage constitue un outil essentiel pour l'évaluation du programme de vaccination. Au Québec, il n'existe pas de gestion centralisée des activités de dépistage, ni de système d'information, de relance, etc. Il n'est pas dans les mandats du CIQ d'émettre des recommandations sur le dépistage du cancer du col. Cependant, l'introduction de la vaccination aura des impacts majeurs sur le dépistage. Les deux activités doivent maintenant être planifiées simultanément. Pour ces raisons, le CIQ se permet de formuler des recommandations en fonction des liens directs entre la vaccination et le dépistage.

- Un programme de vaccination contre les VPH diminuera l'incidence des cancers du col utérin, mais n'éradiquera pas la maladie. Toutes les femmes sexuellement actives, vaccinées contre les VPH ou non, devront continuer de participer au dépistage du cancer. Le CIQ recommande de mettre en place un ensemble coordonné d'interventions visant à maintenir et améliorer la fidélité au suivi du dépistage : enquête sur les attitudes et comportements, interventions éducatives variées, système de relance, etc.
- La vaccination contre les VPH aura des impacts sur le dépistage. Une diminution de la prévalence des lésions cervicales entraînera une diminution de la valeur prédictive positive des tests cytologiques. La vaccination contre les VPH pourra également avoir un impact sur l'utilisation de nouveaux tests de dépistage (par exemple, les tests visant à détecter l'ADN viral de différents types de VPH). Enfin, la vaccination diminuera le taux de consultations pour des colposcopies.
- De nouveaux algorithmes devront être développés pour le dépistage des femmes vaccinées. Le CIQ recommande que l'implantation d'un programme de vaccination contre les VPH soit utilisée comme une occasion de mettre en place une approche organisée de dépistage, d'en uniformiser les lignes directrices et de créer une synergie entre les différents acteurs impliqués dans la prévention du cancer du col utérin.
- Inforoute Santé du Canada (ISC) soutient le développement du dossier de santé électronique pancanadien, dont le dossier de santé du Québec. ISC soutient aussi la normalisation des données de laboratoire (i.e. uniformisation visant à assurer leurs échanges entre les systèmes), dont celles de cytopathologie. Au Québec, la création de répertoires régionaux de laboratoire permettra l'accès aux résultats normalisés de ces tests aux cliniciens, peu importe l'endroit de consultation des patientes. De plus, il faudrait prévoir la création d'un registre central, qui faciliterait le recrutement et la relance des femmes pour le dépistage du cancer du col utérin et le suivi des résultats de tests anormaux, dont la colposcopie. Le CIQ recommande la mise en fonction d'un tel registre.

- Le module de gestion de l'immunisation du futur système d'information en santé publique *panorama* pourrait fournir les données sur le statut vaccinal contre les VPH des résident(e)s du Québec enregistrées par les vaccinateurs. L'évaluation de l'impact de la vaccination contre les VPH nécessiterait la mise en relation de *panorama*, du futur dossier de santé du Québec et des répertoires régionaux de laboratoire (qui pourraient inclure les résultats des tests de détection du VPH, de génotypage des souches de VPH et éventuellement de sérologie du VPH) *via* un système de messagerie électronique.

1.5.3 Évaluation du programme

- Les programmes de vaccination doivent être évalués. L'évaluation du programme de vaccination contre les VPH est complexe. Elle est particulièrement cruciale en raison de ses impacts majeurs sur la santé des femmes et sur les activités de dépistage, de l'importance des sommes investies et de la nécessité de revoir les orientations dans le futur en fonction de l'avancement des connaissances. Certaines informations générées dans d'autres contextes pourront être transposées directement au Québec, mais il faudra aussi connaître des aspects plus spécifiques au contexte québécois. Le CIQ recommande qu'un plan d'évaluation détaillé soit développé et soutenu financièrement en collaboration avec les différentes instances impliquées.
- Comme la stratégie de vaccination choisie s'éloigne de la monographie du produit, il sera essentiel d'évaluer l'efficacité et la durée de la protection conférées par le vaccin. En raison de la longue période de latence des cancers du col utérin, il faudra se doter d'un indicateur fiable (ex. lésions de haut grade) pour mesurer l'impact de la vaccination.
- Un suivi des couvertures vaccinales atteintes devra être mis en place. L'impact de la vaccination sur la fidélité au dépistage chez les femmes vaccinées devra être évalué tout comme des études périodiques sur les connaissances, les attitudes et les pratiques de la population et des professionnels de la santé seront nécessaires. Cela est d'autant plus important dans ce contexte particulier où la durée de protection conférée par le vaccin est inconnue.
- Le développement d'une plateforme diagnostique (tests sérologiques) est essentiel pour mesurer l'incidence et la prévalence des différents types de VPH suite à l'introduction du programme d'immunisation. Actuellement, ces tests ne sont disponibles nulle part dans le réseau public au Canada, nous rendant entièrement dépendants des fabricants pour toute activité d'évaluation ou de recherche faisant appel à la sérologie. Le CIQ recommande qu'un effort particulier soit fait pour développer cette capacité au Québec (via le laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) de l'INSPQ).
- L'évaluation du programme d'immunisation demandera des outils particuliers qui ne sont pas disponibles de routine et qu'il sera difficile de déployer sur une large échelle. Le CIQ recommande qu'on étudie la possibilité de dédier certains aspects de l'évaluation à des secteurs géographiques prédéterminés (par exemple une ou deux régions sociosanitaires). Les données supplémentaires provenant de ces secteurs faciliteront la prise de décisions futures concernant la prévention des infections au VPH et des anomalies qui y sont associées.

1.6 JUSTIFICATION DE L'UTILISATION D'UN CALENDRIER ALLONGÉ

L'objectif recherché en proposant ce calendrier allongé est de protéger adéquatement le plus de femmes possible en utilisant au mieux les ressources disponibles.

Les arguments qui sous-tendent cette proposition peuvent être regroupés sous deux thématiques : immunologique et opérationnelle. On mentionnera enfin les dispositions qui seront prises pour s'assurer que la protection conférée par ce calendrier est adéquate et contribuera efficacement à prévenir la maladie.

1.6.1 Arguments immunologiques

- Les vaccins contre les VPH sont très immunogènes et provoquent l'apparition de titres d'anticorps bien supérieurs à ceux qui sont conférés par l'infection naturelle^{1,2}.
- La réponse immunitaire chez les jeunes de 9-11 ans est particulièrement bonne, atteignant des titres supérieurs après deux doses à ce qu'on observe chez les jeunes femmes de 16-26 ans chez qui on a démontré l'efficacité clinique du vaccin³.
- Il est bien connu que l'espacement des doses permet en général d'atteindre des titres d'anticorps plus élevés. Cela a été bien démontré pour le vaccin contre l'hépatite B qui est également un vaccin recombinant administré à de jeunes adultes⁴. Par ailleurs, il n'y a pas de justification bien articulée pour les calendriers 0, 1, 6 et 0, 2, 6 mois qui sont proposés par les fabricants.
- L'administration d'une dose de rappel 5 ans après la vaccination primaire provoque l'obtention de titres moyens géométriques très élevés, beaucoup plus élevés qu'après la vaccination primaire. Cela a été observé pour les vaccins contre l'hépatite B (cohorte de Québec)^{5,6} et pour ceux contre les VPH⁷. Dans le contexte du VPH, où l'on souhaite une protection maximale juste avant le début de l'activité sexuelle, l'administration de cette troisième dose en troisième secondaire apparaît très justifiée selon les connaissances actuelles. L'absence de données sur la durée de protection conférée par les vaccins VPH apporte une justification supplémentaire, puisque ce calendrier permettra d'obtenir les titres les plus élevés possible, lors de la dernière intervention vaccinale dans le milieu scolaire.

1.6.2 Arguments opérationnels

- La vaccination en 4^e année primaire permet d'atteindre des couvertures vaccinales très élevées à un coût d'administration relativement modeste. C'est le meilleur moment pour administrer la vaccination contre l'hépatite B, pour des raisons de qualité de la réponse immunitaire et de l'efficience de l'intervention dans le milieu scolaire. On envisage sérieusement d'introduire bientôt un calendrier à deux doses contre l'hépatite A et B en utilisant un vaccin combiné. Les deux vaccins pourraient alors être administrés simultanément, sans ajouter une troisième séance de vaccination.

- L'administration en 4^e année du primaire de 2 doses au lieu de 3 va probablement augmenter l'acceptabilité, tant auprès des élèves que des parents et du personnel de santé, tout en diminuant les coûts et en permettant de vacciner plus de jeunes filles avec les mêmes ressources.
- Ce calendrier respecte le calendrier homologué et ne constitue pas une dérogation. Le principe de ne pas recommencer un calendrier de vaccination dont les intervalles ont été allongés est bien accepté en vaccinologie.

1.6.3 Assurance d'efficacité

- Un essai clinique, où on administre 2 doses de vaccin aux jeunes filles de 9-13 ans, a débuté en 2007, soit un an avant le début proposé du programme de vaccination. Les sujets de l'étude seront suivis pendant au moins 3 ans et sans doute plus longtemps. Les données seront donc disponibles dans les prochaines années et permettront de faire les ajustements qui pourraient s'avérer nécessaires lors de l'intervention en troisième secondaire.
- Le processus d'évaluation qui sera mis en place pour mesurer l'efficacité du programme fournira également les données permettant de faire les ajustements en cours de route.
- Les stratégies de dépistage, qui seront renforcées suite à l'introduction de la vaccination, constituent toujours un filet de sécurité pour celles qui ne seraient pas protégées par le vaccin.

1.7 BIBLIOGRAPHIE DU SOMMAIRE

1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, *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.
2. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, *et al.* Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518):1247-55.
3. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118(5):2135-45.
4. Jackson Y, Chappuis F, Mezger N, Kanappa K, Loutan L. High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers. *Vaccine* 2007; 25(17):3482-4.
5. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Masse R, Trudeau G, *et al.* Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3):213-8.

6. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Trudeau G, Massé R, *et al.* HBs Antibody kinetics five years after booster vaccination with Engerix B. *47th ICAAC*. Mc Cormick Place, Chicago, Illinois 2007.
7. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, 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.

2 SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

2.1 CHAPITRE 1 – LE FARDEAU DE LA MALADIE

2.1.1 Caractéristiques de l'agent infectieux et pathogénicité

Les VPH sont des virus non enveloppés de petite taille (55 nm de diamètre), constitués d'un ADN bicaténaire circulaire dont un seul brin est codant et qui comporte trois régions : précoce (E pour *early*) codant des protéines non structurales E1 à E7, tardive (L pour *late*) codant des protéines structurales L1 et L2 formant la capsidie virale, ainsi qu'une région non codante de régulation (URR pour *upstream regulation region*).

Il existe plus de 100 types de virus du papillome humain (VPH) appartenant à la famille des *Papovaviridae* et dont le génome a été séquencé. Basés sur leurs caractéristiques moléculaires, on les divise en genres, en espèces et finalement en types⁸.

Une quarantaine de génotypes^a affectent notamment la sphère anogénitale des humains, parmi lesquels une quinzaine ont des propriétés cancérogènes.

Plusieurs autres types de VPH causent des infections cutanées bénignes, comme les verrues vulgaires et plantaires ou des formes rares de cancer de la peau. Le présent document porte essentiellement sur la catégorie de VPH dits « génitaux ».

Le cancer du col utérin est le premier type de cancer à avoir été associé au VPH, et des études ont montré qu'il était présent dans 99,7 % des cas⁹. En fonction de leur degré d'association avec le cancer du col utérin, les types de VPH sont classés selon les catégories suivantes¹⁰ :

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

Groupe	Génotypes
Haut risque établi	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probablement à haut risque	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque établi	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Le VPH est aussi associé à plusieurs autres sièges de cancer, notamment l'anus, la vulve, le vagin, le pénis et l'oropharynx.

Les types 6 et 11, quant à eux, seraient responsables de 90 % des condylomes anogénitaux.

^a Le mot « types » sera également utilisé pour abrégier le mot « génotypes ».

Pour des raisons encore mal comprises, liées aux caractéristiques de l'hôte et du type, l'ADN viral peut s'intégrer au noyau de la cellule infectée, entraînant une dérégulation du cycle cellulaire. Toutefois, l'évolution vers un cancer demeure un phénomène relativement rare, compte tenu de la fréquence des infections aux VPH dans la population. L'infection ne provoque pas de forte réponse inflammatoire chez l'hôte et la production d'anticorps spécifique (observée chez 40-50 % des femmes infectées) n'est ni constante¹¹ ni corrélée avec la gravité de la maladie¹².

Bien que des efforts de standardisation des épreuves de laboratoire soient en cours¹³, il n'existe pas encore de tests sérologiques validés et commercialisés pour le VPH. Actuellement, la détection des VPH repose principalement sur des techniques de biologie moléculaire par PCR (réaction de polymérase en chaîne). Il existe également depuis quelques années des tests commercialisés pour usage clinique et portant sur un pool de VPH (test *Hybrid Capture 2*), sans précision du type.

2.1.2 Épidémiologie des infections causées par le VPH et histoire naturelle de la maladie

2.1.2.1 Prévalence et incidence des infections par le VPH

Prévalence

La prévalence des infections par le VPH au niveau du col utérin varie selon les populations, l'âge et l'épreuve de laboratoire utilisée^{14,15}. Dans une vaste étude populationnelle portant sur plus de 18 000 femmes provenant de 15 régions et de quatre continents, excluant l'Amérique du Nord, le taux de prévalence moyen a été établi à 9,2 %. Les deux tiers des infections étaient causées par des types à haut risque. L'ordre de fréquence des différents types variait selon les continents, mais avec une prédominance partout du type 16. La prévalence était également plus élevée partout chez les jeunes femmes de moins de 25 ans, suivie d'une décroissance progressive avec l'âge. Dans certains pays d'Amérique du Sud, un second pic de moindre ampleur était observé après l'âge de 45 (Mexique, Chili) ou 55 ans (Colombie).

Jusqu'à récemment, les données de prévalence obtenues en Amérique du Nord provenaient essentiellement d'échantillons de convenance. Deux études populationnelles réalisées aux États-Unis ont été publiées récemment. La première portait sur un échantillon de 1 921 femmes de 14 à 59 ans¹⁶. Les auteurs ont estimé une prévalence globale de 26,8 % pour tout type de VPH, et une prévalence de 15,2 % pour un VPH à haut risque et de 17,8 % pour un type à bas risque. La prévalence par les types 16, 18 était de 1,5 % et 0,8 % et par les types 6, 11 de 1,3 % et 0,1 % respectivement. Comme dans l'étude citée précédemment, la prévalence était plus élevée chez les 20-24 ans et diminuait ensuite. Dans cette étude les échantillons cervicovaginaux étaient obtenus par auto-prélèvement.

La deuxième étude nord-américaine, réalisée chez 3 262 jeunes femmes de 18 à 25 ans à partir d'échantillons urinaires, a montré une prévalence globale de 26,9 %, dont 20 % par un type à haut risque. La prévalence par le type 16 était de 5.8 %¹⁷. La recherche de VPH dans les spécimens urinaires n'est pas une technique bien validée et pourrait sous-estimer la prévalence de quelque 20-25 % par rapport au prélèvement cervical.

Au Canada, les données de prévalence disponibles proviennent d'échantillons de convenance. La plus vaste série provient d'un échantillon de près de 5 000 femmes testées dans le cadre du programme de dépistage de la Colombie-Britannique en 2004¹⁸. La prévalence était de 13,9 %, pour tout type de VPH à haut risque et de 6,9 % pour tout type à bas risque. Le VPH de type 16 était présent chez 10,6 % des femmes. La prévalence des VPH augmentait avec la sévérité des lésions chez les femmes présentant des anomalies à la cytologie.

Pour le Québec, les données disponibles suggèrent une situation assez semblable. Le tableau suivant décrit les résultats des études québécoises recensées à ce jour.

Tableau 2 Données québécoises sur la prévalence des infections par le VPH

Référence	Contexte et taille de l'échantillon	Prévalence globale	Prévalence spécifique
Richardson <i>et al.</i> , 2000 ¹⁹	Étude transversale réalisée à Montréal, étudiantes fréquentant un centre universitaire de santé, 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 % <u>VPH à haut risque</u> : 11,8 % <u>VPH à bas risque</u> : 6,2 % <u>VPH non identifié</u> : 7,1 % <u>Infection mixte avec au moins un type à haut risque</u> : 2,7 %	Les plus fréquents : <u>VPH à haut risque</u> : VPH 16 : 4,7 % VPH 51 : 2,2 % <u>VPH à bas risque</u> : VPH 66 : 1,6 % VPH 6 : 1,1 % VPH 11 : 1,1 %
Richardson <i>et al.</i> , 2003 ²⁰	Données d'une étude prospective réalisée à Montréal; femmes fréquentant un centre de santé universitaire; 17-42 ans, moyenne 23 et médiane 21 ans, 1996-1998 n = 621 Détection par amorce MY09/MY11 et Line Blot Assay pour génotypage	Tout type de VPH : 29 % <u>VPH à haut risque</u> : 21,8 % <u>VPH à bas risque</u> : 14,8 %	Les plus fréquents : <u>VPH à haut risque</u> : VPH 16 : 7 % VPH 18 : 3,1 % VPH 51 : 2,9 % VPH 31 : 2,6 % <u>VPH à bas risque</u> : VPH 53 : 4,3 % VPH 84 : 3,8 % VPH 6 : 2,7 % VPH 11 : non disponible

Tableau 2 Données québécoises sur la prévalence des infections par le VPH (suite)

Référence	Contexte et taille de l'échantillon	Prévalence globale	Prévalence spécifique
Mayrand <i>et al.</i> , 2006 ²¹	Femmes recrutées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, fréquentant un lieu de dépistage à Montréal, 30-69 ans, 2002-2004, n = 4 184 Détection par le test 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 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30-39 ans : 12,7 % ▪ 40-49 ans : 5,9 % ▪ 50-59 ans : 4,8 % ▪ 60-69 ans : 3,8 % 	Non disponible
Brassard <i>et al.</i> , 2005 ²²	Données d'une étude prospective réalisée au Nunavik, contexte de soins primaires, n = 330, âge moyen 31,4 ans 2002-2004 Détection par amorce PGMY et Line Blot Assay pour génotypage	Prévalence globale au début de l'étude : 27 % Parmi les cas positifs : 49 % types à haut risque 27 % infections mixtes (bas et haut risque)	VPH 16 le plus fréquent

D'autres données sont disponibles au Canada pour les populations autochtones. Au Nunavut et à Winnipeg (Manitoba), la prévalence du VPH chez les femmes autochtones et non-autochtones est similaire, soit d'environ 30 % pour les deux régions^{23, 24}. Toutefois, des enquêtes ont démontré que la prévalence des VPH à haut risque était significativement plus élevée chez les jeunes femmes du Nunavut comparativement à celles des autres provinces pour les mêmes groupes d'âge. Ainsi, la prévalence a été établie à 42 % pour les femmes âgées entre 13 et 20 ans et à 31 % pour celles âgées entre 21 et 29 ans. Chez les femmes plus âgées, la prévalence était semblable à celle observée dans d'autres régions du pays²⁴⁻²⁶.

Les méthodes pour mesurer la prévalence des infections par le VPH chez les hommes sont encore peu développées. Pour des populations d'âge similaire, la prévalence des infections chez les hommes paraît inférieure à celle observée chez les femmes, mais toujours avec une prédominance du type 16²⁷. Aucune étude de séroprévalence chez les hommes n'est disponible au Canada.

Incidence

Plusieurs études ont montré que la probabilité d'acquérir une infection par le VPH survenait très tôt après le début des relations sexuelles. Dans l'étude prospective de Richardson *et al.*, réalisée chez des étudiantes de Montréal, l'incidence cumulative d'infection chez celles qui avaient un test négatif au début de l'étude a été de 18 % après un an et de 36,4 % après deux ans²⁰. En Amérique du Nord, l'incidence cumulative à vie est estimée à plus de 70 %²⁸, ce qui en ferait l'infection transmise sexuellement (ITS) la plus fréquente²⁹. Les données de surveillance de l'incidence sont toutefois limitées par le fait que la plupart des infections sont asymptomatiques et que ce n'est pas une infection à déclaration obligatoire.

2.1.2.2 *Acquisition, transmission et évolution spontanées des infections causées par le VPH*

La transmission se fait habituellement par contact sexuel mais peut se produire également par contact cutané-génital. Elle n'est donc pas complètement évitable par le port du condom lors des relations sexuelles³⁰. Le risque de transmission par acte sexuel serait beaucoup plus élevé que pour les autres ITS virales, dont le VIH³¹.

Une transmission verticale (de la mère à l'enfant) ou par l'intermédiaire d'objets demeure possible, puisque des types de VPH génitaux peuvent être retrouvés assez fréquemment chez de jeunes enfants, mais on ignore la signification exacte de ces infections asymptomatiques^{32, 33}.

La plupart des infections par le VPH vont disparaître spontanément en moins de 24 mois³⁴ et cette élimination se fera plus rapidement en présence d'un type de VPH à bas risque. Une infection persistante avec un type à haut risque augmente le risque de cancer.

2.1.2.3 *Facteurs de risque pour l'acquisition de l'infection*

Ces infections étant transmises en grande majorité par voie sexuelle, le principal facteur de risque serait le nombre de partenaires sexuels (et le nombre de leurs partenaires)³⁵. Un jeune âge au moment de la coïtarche est également associé à un risque accru, probablement en raison de la vulnérabilité particulière de la zone de transformation entre l'endocol et l'exocol chez l'adolescente.

2.1.2.4 *Pathogenèse du cancer du col utérin*

L'évolution d'une infection persistante vers un cancer prend typiquement plusieurs années, voire des décennies. Des changements morphologiques sont observables par un examen cytologique du col utérin (test de Pap) et dont les résultats sont codifiés principalement selon la terminologie de Bethesda. Le diagnostic histopathologique final repose toutefois sur la biopsie pratiquée lors d'une colposcopie.

Environ 85 % des cancers du col utérin sont de nature épidermoïde et 15 % des adénocarcinomes. Les principales étapes de la carcinogenèse pour les cancers de type épidermoïde comprennent les lésions intraépithéliales de bas grade (LIBG^b à la cytologie ou CIN1 à la pathologie) et les lésions intraépithéliales de haut grade (LIHG^c ou CIN2/3 à la pathologie).

^b LSIL en anglais pour low grade squamous intraepithelial neoplasia.

^c HSIL en anglais pour high grade squamous intraepithelial neoplasia.

Le schéma suivant décrit les principales étapes de la carcinogenèse. Les raisons expliquant pourquoi certaines infections persistent et évoluent vers un cancer ne sont pas encore bien comprises. Des co-facteurs pourraient être reliés à l'hôte (statut immunitaire, HLA, etc.), au type en cause (type 16 en particulier, charge virale, infections multiples) ou de nature exogène (infection par le *Chlamydia trachomatis*, tabagisme, usage prolongé de contraceptifs oraux, etc.)³⁴.

Figure 1 Principales étapes de la carcinogenèse pour le cancer du col utérin

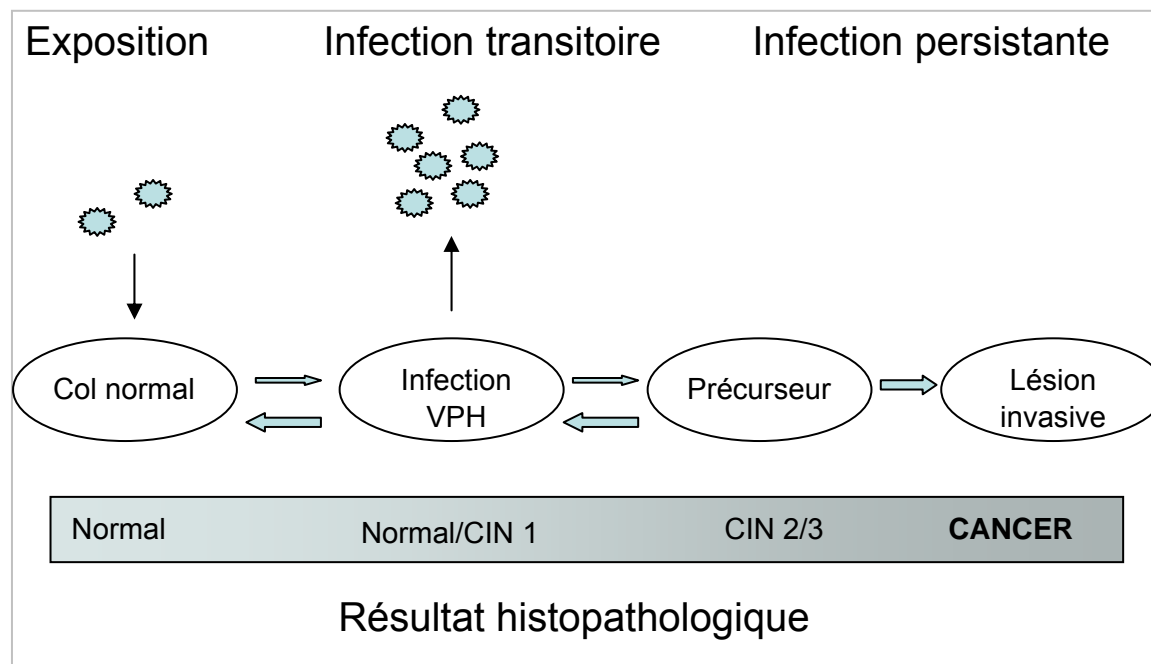


Figure adaptée de IARC Handbooks of Cancer Prevention, volume 10, Cervix cancer screening, IARC Press 2005, chapitre 1, page 49³⁶.

La majorité des LIBG vont régresser spontanément et ne sont plus véritablement considérées comme des précurseurs du cancer. Chez les jeunes femmes en particulier, on a estimé que 61 % de ces lésions disparaissaient en moins d'un an et 91 % en moins de trois ans³⁷. Ces lésions traduisent une infection par le VPH et environ 12 % d'entre elles pourraient être causées par des types de VPH à bas risque³⁸. Une faible proportion va évoluer vers des lésions plus sévères.

Les lésions de haut grade (LIHG) peuvent persister ainsi, régresser ou progresser vers un cancer. Des études prospectives ont montré que le risque d'évoluer vers une lésion CIN3 ou un cancer était beaucoup plus élevé et plus rapide en présence d'un type 16 ou 18 qu'avec tout autre type à haut risque³⁹. Les plus récentes méta-analyses ont montré que les types 16 et 18 sont responsables, au niveau mondial, d'environ 65 à 77 % des cancers invasifs du col utérin, de 41 à 57 % des LIHG, de 15 à 32 % des LIBG et de 8-19 % des lésions équivoques ou ASC-US (*atypical squamous cells of unknown origin*)⁴⁰. La majorité des adénocarcinomes (86 %) serait également causée par les types 16 ou 18.

2.1.2.5 Pathogenèse des autres cancers

Le VPH est également associé à d'autres types de cancers anogénitaux et oropharyngés, mais la fraction attribuable du risque est inférieure à celle que l'on observe pour le cancer du col utérin⁴¹ (Tableau 3). Ici encore, le type 16 prédomine, suivi du type 18. Tous ces cancers demeurent relativement rares, comparativement au cancer du col utérin, avec des taux d'incidence autour ou inférieurs à 1-2/100 000.

Tableau 3 Fraction attribuable du risque attribué au VPH pour différents cancers

Site de cancer	Fraction du risque (%) estimée au niveau mondial
Col utérin	100
Anus	90
Pénis	40
Vulve, vagin	40
Oropharynx	12 (mais plus élevée pour certains sites comme les amygdales et la base de la langue) ⁴²

Dans plusieurs pays, on a observé que l'incidence du cancer anal était en progression, particulièrement chez les personnes vivant en milieu urbain ou chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes^{43,46}. L'infection par le VIH apparaît comme un facteur de risque majeur chez ces derniers. Avec l'introduction des thérapies antirétrovirales hautement efficaces, on pourrait même observer une augmentation paradoxale de l'incidence du cancer anal en faveur d'une survie prolongée chez ces individus^{47,48}. L'épidémiologie du cancer anal chez les femmes est moins bien connue, en dépit du fait que les taux d'incidence du cancer anal soient généralement plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

Les cancers du vagin demeurent relativement rares et atteignent plus souvent des femmes très âgées. Les cancers de la vulve et plus particulièrement les précurseurs de ce cancer (VIN2/3) sont en progression à plusieurs endroits^{49,51} où ils atteignent des femmes de plus en plus jeunes.

Finalement, des études ont montré que le risque de développer un autre cancer anogénital ou un précurseur de ces cancers était plus élevé après une première néoplasie associée au VPH que dans la population générale⁵².

Quant aux cancers oropharyngés, si la consommation d'alcool et de tabac ont longtemps été considérés comme les principaux facteurs de risque de ces cancers, on reconnaît de plus en plus le rôle du VPH et le risque associé aux relations sexuelles oro-génitales⁵³.

Les condylomes anogénitaux

Les condylomes sont associés aux types 6 et 11 principalement. Ils affectent tant les hommes que les femmes, avec une incidence maximale au début de la vingtaine⁵⁴. Comme il a été mentionné auparavant, ces types sont associés à un faible risque de cancer.

2.1.3 Manifestations cliniques

- Le cancer du col utérin et les autres cancers anogénitaux

Les cancers du col utérin sont souvent découverts de façon fortuite suite à un test de dépistage, mais ils peuvent aussi se manifester par des symptômes non spécifiques comme des douleurs, des saignements post-coïtaux ou une atteinte de l'état général. Les manifestations des autres cancers varient selon leur localisation. Les états précurseurs sont souvent asymptomatiques.

Sans traitement, les cancers invasifs connaissent généralement une issue fatale à plus ou moins brève échéance. Les chances de survie varient selon le traitement et le stade au moment du diagnostic (actuellement au Québec, le stade n'est pas colligé au Fichier des Tumeurs).

- Les condylomes anogénitaux externes

Après une période d'incubation de 1 à 8 mois, les condylomes se manifestent sous forme de petites excroissances d'allure verruqueuse sur la vulve, le pénis, les cuisses, le scrotum ou la région périanale. Ils peuvent disparaître spontanément en quelques semaines, mais une partie des individus atteints vont consulter soit à cause de symptômes (brûlure, prurit, saignement) ou pour des raisons esthétiques. Il existe plusieurs traitements topiques disponibles visant à contrôler les symptômes, mais pas nécessairement à éradiquer l'infection⁵⁵. Si la maladie demeure essentiellement bénigne, les répercussions psychosociales peuvent être importantes, en raison de la gêne et de la honte qu'elle peut provoquer. La présence d'une infection par un VPH à bas risque peut être associée à d'autres infections par des types à haut risque, et peut s'accompagner d'anomalies transitoires au niveau du col utérin (LIBG).

- La papillomatose respiratoire récidivante

La papillomatose respiratoire récidivante (PRR) est une condition rare, affectant les jeunes enfants, à la suite d'une transmission périnatale de l'infection chez une femme atteinte de condylomes. La plupart des cas seraient associés aux VPH de types 6 ou 11⁵⁴. Il existe également une forme adulte, plus rare.

La PRR est caractérisée par des changements de la voix ou des difficultés respiratoires. Bien qu'elle soit rarement fatale, la maladie peut nécessiter des interventions à répétition (chirurgie, trachéotomie). Son incidence a été estimée à 4,3 pour 100 000 enfants aux États-Unis⁵⁶ et à 3,6 pour 100 000 naissances au Danemark⁵⁷. Il n'y a pas de registre canadien ou québécois permettant de connaître l'incidence par la PRR.

- Autres pathologies

Des études sont en cours pour mieux caractériser et évaluer la relation entre le VPH et d'autres types de cancer comme ceux de la conjonctive, de la peau et de des voies aéro-digestives supérieures.

2.1.4 Données épidémiologiques

Le cancer du col utérin

Au niveau mondial, le cancer du col utérin demeure un problème de santé majeur et vient au 2^e rang pour le nombre de cancers chez les femmes, avec quelques 493 000 cas annuellement et 274 000 décès⁴¹. La plupart des cas surviennent dans les pays en voie de développement, qui font peu ou pas de dépistage.

Les taux d'incidence standardisés à la population canadienne ont été estimés pour 2007 à 7 pour 100 000 au Canada (6 pour 100 000 au Québec)⁵⁸, une nette diminution par rapport à ce qu'ils étaient en 1978 (14,7 pour 100 000). Relativement aux nombres de cas, le cancer du col vient au 13^e rang des cancers chez les femmes au Canada, avec 1 350 cas (280 au Québec). Il vient au 2^e rang, après le cancer du sein, chez les Canadiennes de 20 à 44 ans⁵⁹. Toutefois, en raison de la lente évolution entre l'infection et le cancer, ce cancer est pratiquement inexistant avant l'âge de 20 ans, et même assez rare avant l'âge de 30 ans.

Les figures suivantes décrivent la répartition des cas de cancer du col utérin au Québec selon l'âge (2a) et la variation des taux d'incidence (non standardisé) selon l'âge (2b) obtenues à partir des données du Fichier des tumeurs du Québec, pour les années 1997-2001.

Figure 2a Répartition des cas de cancer du col utérin au Québec selon l'âge, 1997-2001

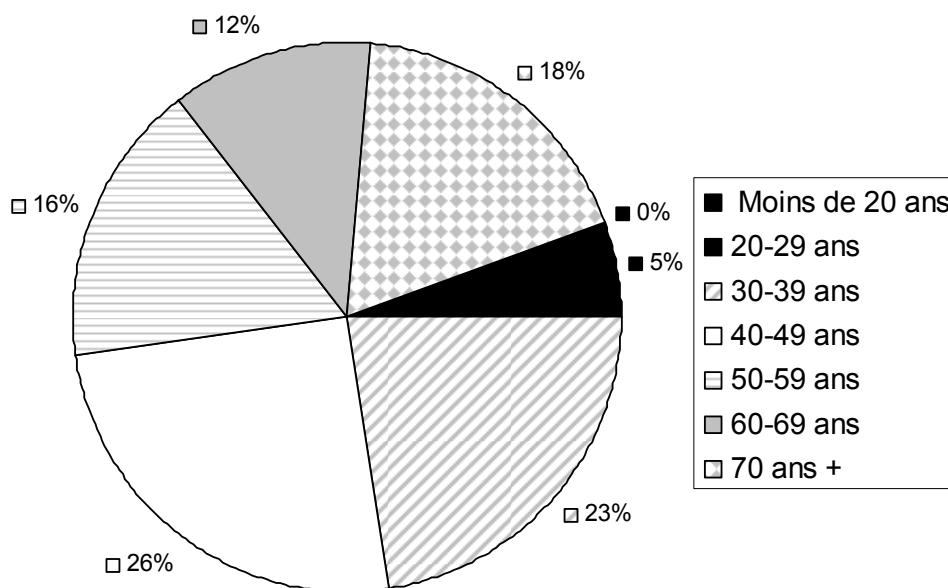
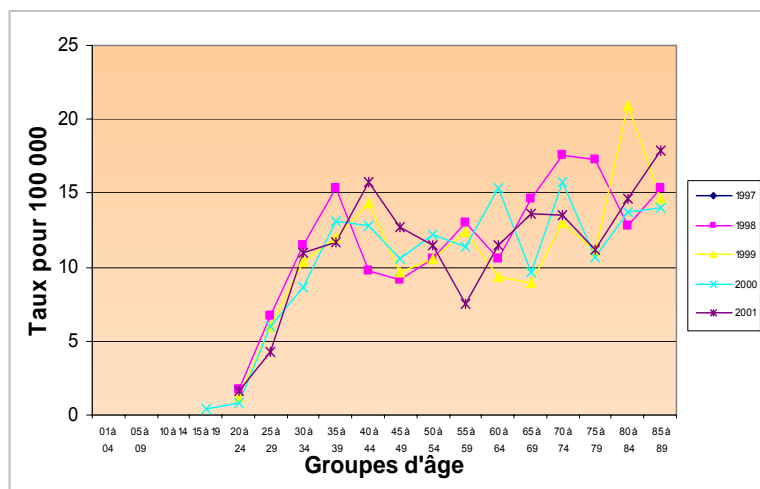


Figure 2b Taux d'incidence de cancer du col utérin au Québec selon l'âge, 1998-2001



Les autres cancers anogénitaux

Il existe peu de données populationnelles sur ces autres formes de cancer. Au Québec, les taux d'incidence annuels standardisés, pour la période 1999-2001, apparaissent au tableau 4⁶⁰. Tout comme pour le cancer du col utérin (inclus à des fins de comparaison), la majorité des cancers sont d'origine épidermoïde.

Tableau 4 Incidence des cancers anogénitaux pour 100 000 femmes/années, Québec, 1999-2001

Site	Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome	Autres morphologies
Col utérin	5,6	0,5	1,7
Anus (hommes)	0,4	0,07	0,3
Anus (femmes)	0,7	0,11	0,22
Vagin	0,2	0,04	0,1
Vulve	1,3	0,2	0,4
Pénis	0,8	0,04	0,1

Le tableau 5 présente les probabilités de survie relative à 5 ans pour les cas de cancers anogénitaux diagnostiqués au Québec entre 1993 et 1995⁶⁰. Les cancers de l'anus chez l'homme et du vagin chez la femme ont une moins bonne survie que les autres. La survie

relative pour le cancer anal chez les hommes s'est même détériorée entre la période 1984-86 (56 %) et la période 1993-95 (45 %).

Tableau 5 Probabilité de survie relative à 5 ans, Québec (cancers diagnostiqués en 1993-1995)

	Col utérin	Anus		Vulve	Vagin	Pénis
	F	H	F	F	F	H
Survie relative à 5 ans	74 %	46 %	65 %	82 %	45 %	60 %

Les condylomes anogénitaux

Il n'y a pas de données épidémiologiques québécoises disponibles pour déterminer la prévalence ou l'incidence des condylomes anogénitaux dans la population. Cette ITS ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoire et les lésions peuvent être asymptomatiques, et donc sous-rapportées.

On sait, par contre, que la condition est relativement fréquente et qu'elle est en hausse dans plusieurs pays, comme au Royaume-Uni et aux États-Unis, particulièrement chez les jeunes⁵⁴. Dans une étude ontarienne visant à établir la prévalence des infections à VPH chez plus de 900 femmes de 15 à 49 ans consultant dans des cliniques de médecine familiale, les médecins examinateurs ont noté des condylomes visibles chez 1,1 % des participantes⁶¹. Au Manitoba, on a estimé à partir des données de facturation des actes médicaux, une prévalence dans la population en 2004 de 0,19 % chez les hommes et de 0,14 % chez les femmes⁶².

2.1.5 Traitement actuel de la maladie et prévention par des moyens autres que l'immunisation

Jusqu'à l'arrivée du vaccin, la prévention primaire des infections par le VPH n'était envisageable que par l'abstinence sexuelle ou la limitation du nombre de partenaires sexuels – des mesures difficilement applicables et peu efficaces. Le port des condoms offre une protection limitée.

Parmi toutes les pathologies associées au VPH, seul le cancer du col utérin se prête réellement à des activités de dépistage. Les recommandations sur l'âge auquel devrait débuter le dépistage et sur les intervalles entre les tests varient selon les pays et les juridictions. En Amérique du Nord, on commence généralement à 18 ans ou au début des relations sexuelles et on répète les examens cytologiques (test de Pap) selon des intervalles de un à trois ans. La nécessité de répéter fréquemment le test pour garantir une certaine sécurité, est due à la sensibilité médiocre du test de Pap (estimée à environ 47 % dans une méta-analyse⁶³).

Plusieurs nouveaux outils pour le dépistage et le suivi des cas anormaux ont été introduits ou sont en voie de l'être : la cytologie en milieu liquide (CML), les tests visant à détecter l'ADN viral et les marqueurs moléculaires^{64,66}.

La CML améliore la clarté de l'étalement, diminue le taux de résultats insatisfaisant et permet de faire des tests additionnels sur le résidu liquide. Les gains sur le plan de la sensibilité sont assez mineurs. En raison de son coût plus élevé, des analyses économiques ont montré que son rapport coût-efficacité différentiel risque d'être défavorable lorsque les tests sont effectués plus fréquemment qu'aux trois ans⁶⁷.

Il existe plusieurs tests commercialisés pour détecter l'ADN viral du VPH à partir de prélèvements liquides au niveau cervicovaginal. Le plus connu est le test *Hybrid Capture II*TM, basé sur une technique d'hybridation *in situ*. Un deuxième test, utilisant la technique de polymérisation en chaîne avec amplification (PCR), le *HPV AmpliCor*TM s'est ajouté plus récemment. Ces deux tests portent sur un pool de 13 VPH à haut risque, sans distinction du type. Leur sensibilité pour détecter les lésions de haut grade serait de l'ordre de 90 % ou plus. Leur spécificité est inférieure à la cytologie, mais la perte de spécificité est minime lorsque le test est réservé aux femmes de 30 ans et plus, qui présentent plus rarement des infections nouvelles et transitoires. L'existence de ces tests permet d'envisager de nouveaux algorithmes de dépistage.

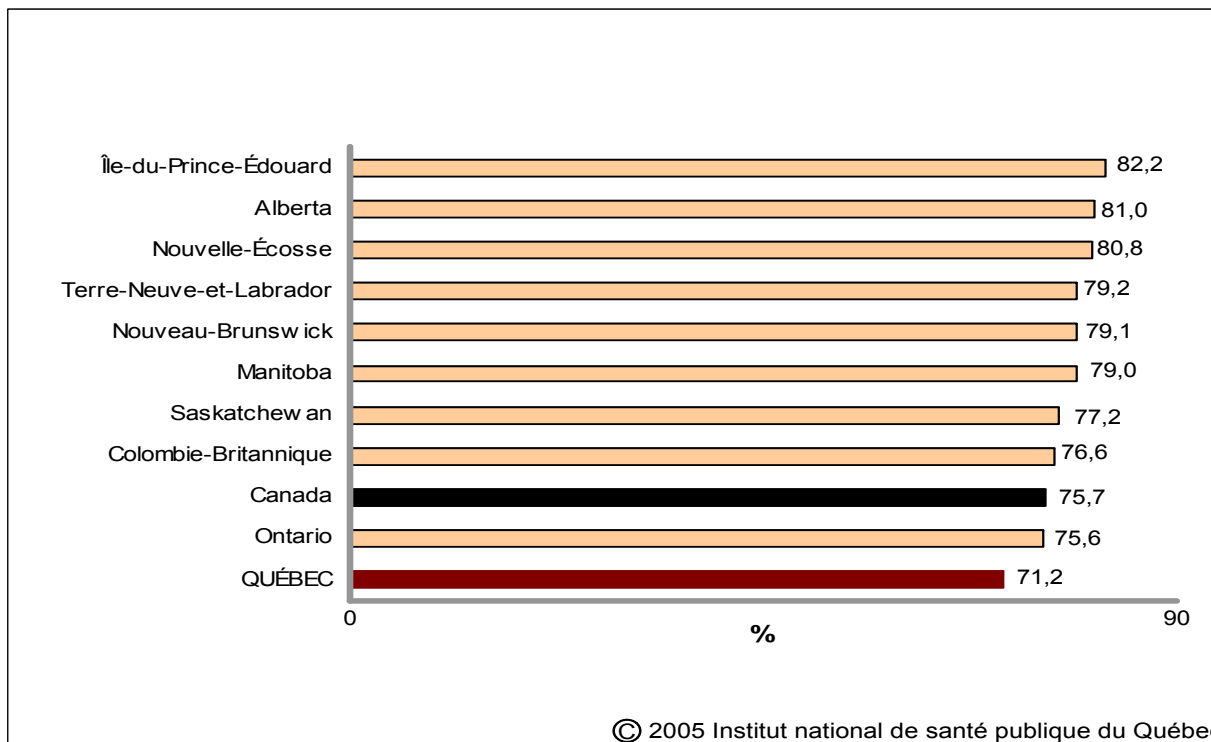
Des tests permettant de distinguer les types devraient être disponibles sous peu. Ils permettraient de distinguer les types plus à risque afin d'offrir un suivi plus intensif dans ces cas. Une autre évolution importante provient du développement de marqueurs moléculaires, permettant de détecter des protéines oncogènes associées au processus pathologique induit par l'infection virale.

Les technologies de dépistage du cancer du col utérin traversent donc actuellement une période de transformation majeure, où le paradigme morphologique (détection d'anomalies cellulaires) pourrait être graduellement remplacé par un paradigme viral et moléculaire (détection de l'infection, expression de protéines oncogènes).

Toutefois, il faut souligner que la principale lacune du dépistage comme stratégie de lutte contre le cancer du col utérin ne provient pas uniquement de la performance du test utilisé, mais surtout de la difficulté à rejoindre les femmes. Au Canada, les femmes plus âgées, qui vivent seules, qui sont issues de milieux socioéconomiques défavorisés, qui résident dans des régions éloignées ou qui présentent des barrières socioculturelles, comme les immigrantes récentes, risquent davantage d'être sous-dépistées^{68,69}. En général, les approches organisées de dépistage sont celles qui offrent la meilleure couverture, une plus grande équité et la meilleure efficacité⁷⁰, mais en Amérique du Nord, le dépistage est surtout offert de façon opportuniste par les cliniciens.

La figure suivante illustre la proportion de femmes de 18 à 69 ans ayant passé un test de Pap au Canada en 2003 et au cours des trois années précédentes⁷¹. Le Québec affiche maintenant des taux de dépistage inférieurs à la moyenne canadienne. Il est aussi l'une des rares provinces au Canada à ne pas avoir mis en place une approche organisée de dépistage.

Figure 3 Proportion de femmes de 18 à 69 ans ayant passé un test de Pap au cours d'une période de moins de trois ans, Québec, provinces canadiennes et Canada, 2003



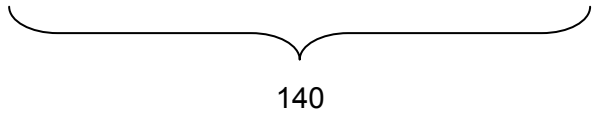
Le cancer anal présente plusieurs similitudes avec le cancer du col et des tests de dépistage semblables à ceux qui existent pour le col pourraient éventuellement être offerts à certains groupes à risque élevé. Pour le moment, seules les personnes des deux sexes infectées par le VIH, et les hommes ayant des relations sexuelles anales sont visées par cette mesure. Il n'existe pas de test validé de dépistage pour les autres sites de cancer.

2.1.6 Impact sanitaire de la maladie dans la population (fardeau clinique)

L'impact sanitaire des infections causées par le VPH est considérable, lorsque l'on considère l'ensemble des manifestations cliniques. Il pourrait s'aggraver avec les résultats d'études épidémiologiques en cours permettant de confirmer et de mieux quantifier la fraction étiologique du risque, par exemple avec l'ajout des cancers oropharyngés. Cette section décrit plus spécifiquement l'ampleur du fardeau sanitaire au Québec pour les manifestations les plus courantes.

Le cancer du col utérin vient certainement au premier rang au Québec en ce qui concerne les cancers anogénitaux associés au VPH et son nombre annuel de cas était de 2,4 fois plus élevé que celui de l'ensemble des autres sites (325 vs. 140). En tout, cela représente plus de 400 nouveaux cas de cancers annuellement et plus de 100 décès.

Tableau 6 Nombre de cas (ajusté pour la fraction attribuable du risque associé au VPH) et nombre de décès (non ajusté^d) pour les cancers anogénitaux au Québec

	Col utérin	Anus		Vulve	Vagin	Pénis
		H	F			
Nombre de cas (1999 à 2001) Moyenne annuelle	976	82	139	263	57	108
	325	27	46	88	19	36
Fraction attribuable au VPH (Selon la littérature scientifique)	100 %	90 %	90 %	40 %	40 %	40 %
Moyenne annuelle ajustée	325	24	41	35	8	32
		 140				
Nombre de décès (1999 à 2001) Moyenne annuelle (non ajustée)	239	21	13	84	29	17
	79	7	4	28	10	6

En plus des cas de cancers invasifs du cancer du col utérin, il faut aussi tenir compte des efforts de dépistage et de suivi des cas anormaux. Au Québec, la très grande majorité des tests de Pap sont faits dans le réseau public. Il n'y a pas de système d'information centralisé permettant de connaître le cheminement des femmes ayant eu un résultat anormal. Le tableau 7 décrit la répartition des cas selon le résultat à la cytologie à partir de données d'une enquête sur la cytologie réalisée par l'Association des cytologistes du Québec (ACQ) en 2005, appliquée au volume total d'examens compilés par le MSSS (sans tenir compte du fait qu'il s'agisse d'un examen de dépistage ou d'un examen de contrôle).

^d La fraction attribuable du risque ne peut pas être appliquée automatiquement pour les cas de décès, faute de données. Le pronostic des cancers associés au VPH pourrait être meilleur que ceux des non-associés, car ces cancers sont généralement sensibles à la radiothérapie.

Il n'y a pas de lignes directrices québécoises pour le suivi des cas anormaux mais si on applique les normes américaines en matière de référence pour coloscopie⁷², i.e. la totalité des femmes avec résultats AGC, LIBG ou LIHG et environ la moitié des cas d'ASC-US, on peut estimer qu'environ 68 000 femmes pourraient être référées annuellement pour un suivi en coloscopie et pour recevoir des traitements.

Tableau 7 Répartition des cas anormaux et estimation du nombre de femmes référées pour une coloscopie au Québec en 2005

Résultat*	Proportion	Nombre	Estimation : référées en coloscopie
Normal/anomalies bénignes	87,1 %	1 097 889	
Insatisfaisant	1,6 %	20 161	
ASC (incluant ASC-US et ASC-H)	4,6 %	57 983	28 992
AGC	0,6 %	7 563	7 563
LIBG (LSIL)	2,0 %	25 210	25 210
LIHG (HSIL)	0,5 %	6 302	6 302
Total		1 215 108	68 067

* Selon les résultats de l'enquête menée par l'ACQ auprès des laboratoires de cytologie (n= 36).

Il n'y a pas de données québécoises disponibles sur le nombre de personnes ayant nécessité des traitements pour la papillomatose respiratoire récidivante ou ayant consulté pour des condylomes anogénitaux.

2.1.7 Impact social de la maladie

Les impacts sur le plan psychosocial sont nombreux. Un résultat anormal au dépistage ou la nécessité de recevoir des traitements peut générer de l'anxiété et comporter des inconvénients significatifs pour les personnes atteintes, comme d'avoir à se déplacer vers un centre spécialisé pour recevoir des soins ou s'absenter du travail. Certains traitements peuvent entraîner des douleurs ou des mutilations importantes, surtout au stade de cancer invasif. Les condylomes anogénitaux peuvent entraîner les mêmes stigmates que d'autres ITS : embarras, méfiance envers le partenaire, inquiétudes sur le plan sexuel, etc.

Par ailleurs, les activités de dépistage mobilisent beaucoup de ressources au niveau du système de santé. Malheureusement, la recherche permettant de documenter ces impacts et de valider des indicateurs appropriés pour mesurer la qualité de vie des personnes atteintes d'une pathologie causée par le VPH est encore peu développée.

Il n'y a pas de données québécoises disponibles pour estimer le fardeau social associé aux infections et aux pathologies causées par le VPH mais une étude pancanadienne incluant des centres québécois (étude PISCES) est présentement en cours pour estimer, de façon prospective, les effets psychosociaux associés au fait d'avoir un résultat anormal à la cytologie ou d'avoir des condylomes anogénitaux.

2.1.8 Impact économique

Il n'y a pas de données québécoises permettant d'estimer le fardeau économique pour l'ensemble des conditions associées au VPH. Pour le moment, les efforts se concentrent surtout au niveau du cancer du col.

Une particularité pour ce cancer est que l'estimation des coûts serait très incomplète si l'on ne tenait pas compte des efforts considérables de dépistage. Des chercheurs américains ayant analysé les données provenant d'un HMO ont montré, en effet, que les coûts du traitement du cancer du col utérin ne représentaient que 10 % des coûts totaux, alors que le coût du dépistage en représentait 63 %, le suivi des cas anormaux 17 % et les résultats faux positifs 9 %⁷³.

Au Québec, les coûts du dépistage seul avaient été estimés à 32,2 M\$ pour l'année 1995 lors des travaux pour élaborer le Programme québécois de lutte contre le cancer. En 2007, avec un coût de 13 \$ par examen de dépistage (partie laboratoire seulement) et de 65 \$ pour une première colposcopie, les coûts minimums seraient de plus de 16 M\$ uniquement pour ces deux interventions, auxquelles il faudrait ajouter les examens de contrôle, les frais médicaux, les traitements et les coûts indirects. Un projet de recherche canadien, piloté par l'INSPQ avec des partenaires de trois autres provinces et d'une firme de consultants privés, visant à déterminer les trajectoires de soins pour un échantillon de femmes ayant eu un résultat anormal au dépistage va démarrer prochainement. Ce projet permettra d'obtenir une estimation plus complète des coûts du dépistage, du suivi des cas anormaux et des traitements pour le cancer du col utérin. Il fournira des données essentielles pour évaluer l'impact de la vaccination sur les coûts du dépistage et des traitements du cancer du col utérin.

2.2 CHAPITRE 2 – CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS

Deux vaccins contre le virus du papillome humain ont été testés dans des études de phase 2 et 3, respectivement Gardasil^{MC} par Merck Frosst et Cervarix^{MC} (aussi connu sous le nom de Silgard^{MC}) par GlaxoSmithKline. Le vaccin quadrivalent Gardasil^{MC} contenant les VPH de types 6, 11, 16 et 18 a été homologué au Canada en 2006 et le vaccin bivalent Cervarix^{MC} contenant les VPH de types 16 et 18 a été soumis pour homologation dans plusieurs pays en mars-avril 2007⁷⁴⁻⁷⁸.

2.2.1 Nature et caractéristiques de l'agent immunitaire

Les vaccins Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC} sont des vaccins sous-unitaires qui contiennent des pseudoparticules virales (PPV) produites par des technologies recombinantes. Les vaccins sont fabriqués par l'expression d'un gène codant la protéine L1 du virus dans la levure

Saccharomyces cerevisiae (Gardasil^{MC})⁷⁹ ou dans la ligne de cellules productrices *Trichoplusia ni* (Cervarix^{MC})².

Ces vaccins ne contiennent aucun produit biologique vivant ou ADN, qui serait infectieux et qui pourrait se reproduire. Les deux produits sont des vaccins prophylactiques et leur administration est suivie d'une production d'anticorps spécifiques. Jusqu'à maintenant, les vaccins existants n'ont pas démontré d'effet thérapeutique sur la maladie ou d'effet modificateur sur la persistance des infections aux VPH⁸⁰⁻⁸².

2.2.2 Nature et caractéristiques des vaccins

Tableau 8 Composition des vaccins anti-VPH

	Gardasil ^{MC}	Cervarix ^{MC}
	VPH 6 20µg	
Antigènes : PPV L1	VPH 1140µg VPH 1640µg VPH 1820µg	VPH 1620µg VPH 1820µg
Adjuvant	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe 225µg	AS04 Aluminium hydroxide 50µg plus 20µg 3-deacylated monophosphoryl lipid A
Autres	9,56 mg Chlorure de sodium 0.78 mg L-histidine 50 mg Polysorbate 80 35 mg Borate de sodium	Chlorure de sodium Dihydrogène phosphate déshydrate de sodium

Les vaccins Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC} ne contiennent ni agent préservateur ni antibiotique.

2.2.3 Fabrication du vaccin, capacité de production et approvisionnement

Merck Frosst et GlaxoSmithKline sont des producteurs internationaux de vaccins. Ces compagnies distribuent leurs produits depuis des décennies dans plus de 150 pays du monde. Toutefois, les vaccins contre les VPH sont de nouveaux produits et le rapport demande/fabrication reste très peu connu. Un nombre limité de pays ont défini leurs programmes de vaccination anti-VPH (ÉU, Australie, Nouvelle-Zélande, Allemagne). La demande pour les prochains mois/années reste inconnue.

Le vaccin Gardasil^{MC} est fabriqué par Merck Frosst Co. à West Point, Pennsylvanie et le vaccin Cervarix^{MC} par GlaxoSmithKline Biologicals à Rixensart, Belgique. Les technologies utilisées pour la fabrication des deux vaccins permettent, en principe, une augmentation rapide de la production.

Les deux compagnies se réservent une période de six mois pour satisfaire une demande de livraison pour un vaste programme public de vaccination.

Les lots de vaccins destinés au Canada devraient être testés par Santé Canada avant leur distribution sur le marché⁸³.

2.2.4 Administration, nombre de doses, association avec d'autres vaccins

Tableau 9 Administration des vaccins anti-VPH

	Gardasil^{MC}	Cervarix^{MC}
Injection	0,5 ml i.m.	0,5 ml i.m.
Calendrier	0, 2 et 6 mois	0, 1 et 6 mois
Groupes d'âge/études d'efficacité	Femmes 16-26 ans	Femmes 15-25 ans
Groupes d'âge/études d'immunogénicité (<i>bridging studies</i>)	Femmes et hommes 9-15 ans	Femmes 10-55 ans; hommes 10-18 ans (en cours)

Les deux vaccins doivent être entreposés au réfrigérateur à une température située entre 2°C et 8°C. Les vaccins ne peuvent pas être congelés et doivent être conservés à l'abri de la lumière. Ils doivent être utilisés tels qu'ils sont fournis; aucune dilution ou reconstitution n'est nécessaire^{82,83}.

La thermostabilité du vaccin Gardasil^{MC} a été appréciée comme très haute. La demi-vie du vaccin exposé à 37°C est estimée à 18 mois et à 42°C à 3 mois. Cependant, les petits changements dans la structure des aminoacides, en cas d'une croissance rapide de la température, peuvent avoir un effet significatif sur les contacts intermoléculaires qui stabilisent la protéine L1 et l'assemblage de PPV⁸⁴. De tels changements peuvent diminuer l'immunogénicité du vaccin.

Association avec d'autres vaccins

Il n'y a pas de vaccin anti-VPH combiné avec d'autres vaccins.

2.2.5 Nature et caractéristique de la réponse immunitaire

Les mécanismes immunitaires de la protection contre les VPH ne sont pas bien connus. Il est présumé que les titres élevés d'anticorps neutralisants contre L1 générés par l'administration de doses répétées de PPV L1 assurent la protection contre les VPH. Cette présomption est basée surtout sur des données provenant d'expériences précliniques sur les animaux. Dans ces expériences, le transfert passif des immunoglobulines-G purifiées provenant des donateurs hyper immunisés avec PPV L1 protégeaient complètement les animaux naïfs contre le challenge avec le virus⁸⁵. Seuls les animaux vaccinés avec des PPV contenant des épitopes intacts généraient des anticorps neutralisants et seules les IgG purifiées provenant des animaux vaccinés protégeaient les animaux récipiends.

Les données existantes suggèrent que la génération d'anticorps neutralisants contre le L1 via PPV L1 serait efficace dans la prophylaxie des infections aux VPH⁸⁶. Les études expérimentales qui ont démontré l'immunogénicité et l'efficacité des PPV L1 dans des modèles animaux (lapins, chiens, vaches, singes) supportent fortement le rôle protecteur de ces anticorps^{81,87-90}.

Les études populationnelles ont montré que la production des anticorps typo-spécifiques est commune durant et après les infections VPH chez les humains^{16,91,92}. La vaccination induit la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la principale protéine L1 de la capside (enveloppe virale). Une analyse menée récemment sur des échantillons recueillis auprès de participantes à une étude clinique a montré que la vaccination induisait la production de cellules T2 et des taux d'IgG1, IgG3 et IgA supérieurs à ceux observés après une infection naturelle⁸⁰.

La présence des anticorps sur la muqueuse n'est probablement pas déterminante pour la protection. En effet, seulement de 5 % à 52 % des femmes vaccinées avec PPV L1 développent des anticorps muqueux contre les différents types de VPH contenus dans les vaccins⁹³, mais toutes sont protégées contre les lésions à haut grade, au moins pour quelques dizaines de mois. Les anti-IgA ont aussi été détectés dans les sécrétions cervicales après la vaccination, mais à un niveau beaucoup plus faible que les IgG⁸⁶.

L'immunité humorale induite par les vaccins PPV L1 semble être typo-spécifique. Cependant, on observe une homologie considérable dans la séquence d'acides aminés dans le L1 entre quelques types de virus. Ce fait permet de supposer qu'il y a des anticorps neutralisants croisés^{81,94}.

Les adjuvants inclus dans les vaccins VPH sont différents. Le vaccin Gardasil^{MC} contient du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe, alors que dans le vaccin Cervarix^{MC} l'adjuvant AS04 est utilisé. Le dernier contient de l'hydroxide d'aluminium et des lipides 3-deacyled monophosphoryle A qui permettent d'obtenir un titre d'anticorps très élevé⁷⁸.

2.2.6 Immunogénicité dans différents groupes de population

Les vaccins contenant des PPV sont fortement immunogènes dans différents groupes de la population. Lors des études cliniques, les sujets ayant reçu des PPV L1 ont produit des titres d'anticorps anti-PPV L1 beaucoup plus élevés que les titres observés après les infections naturelles^{78,95,96}. L'immunogénicité est mesurée au moyen d'un dosage spécifique d'anticorps neutralisants pour chaque type de VPH.

Il n'y a pas de standards internationaux pour la sérologie VPH^{1,97}. Les deux manufacturiers des vaccins ont développé leurs propres tests sérologiques. Par conséquent, la comparaison des résultats provenant des études avec différents vaccins n'est pas possible. De plus, la corrélation entre le titre d'anticorps et la protection contre les VPH demeure non-définie. Les manufacturiers ont défini le seuil de séropositivité pour leurs tests en prenant en considération la différence entre les sera provenant des individus HPV PCR positifs et les sera provenant des individus HPV PCR négatifs et à bas-risque pour une infection à VPH. Dans les études avec Gardasil^{MC}, les tests cRIA (competitive radioimmunoassay; *ce test*

n'est plus disponible) et cLIA (competitive Luminex based immunoassay) ont été utilisés. Dans les études avec Cervarix^{MC}, le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) a été utilisé.

Les résultats obtenus dans différentes études effectuées avec les mêmes tests après la vaccination avec le même vaccin sont concordants pour le même type de virus, mais ne peuvent pas être comparés pour différents types^{13,98}. Cependant, on peut mesurer et comparer le ratio des titres moyens géométriques (TMG) chez les personnes vaccinées versus TMG après une infection naturelle.

Des données d'immunogénicité sont disponibles pour les femmes de 9-26 ans et les hommes de 9-15 ans vaccinés avec Gardasil^{MC} et pour les femmes de 10-55 ans vaccinées avec Cervarix^{MC}.

Un mois après l'administration de la troisième dose de la série, presque tous les participants (≥ 99 %) dans les études de phase II et III (données partielles disponibles) ont développé des anticorps contre les types de VPH contenus dans les vaccins. Les titres d'anticorps obtenus après la vaccination étaient de 10 à 100 fois plus élevés que les titres produits par l'infection naturelle. Les études comparatives ont révélé que les TMG des anticorps anti-VPH chez les préadolescents et adolescents de 9-14 ans étaient 2 fois plus élevés que les TMG chez les femmes de 15-25 ans. Dans une étude avec Cervarix^{MC}, le TMG des anti-VPH 16 et anti-VPH 18 observé chez les femmes de 10 à 14 ans était respectivement 2, 4 et 6 fois plus élevé que chez les filles âgées de 15-25 ans, 26-45 ans et 46-55 ans (Dubin G; ICAAC, 2005, Washington). Dans une autre étude avec Gardasil^{MC}, les TMG d'anti-VPH observés chez les filles et garçons de 10-15 ans étaient environ deux fois plus hauts que le TMG observé chez les femmes de 16-23 ans³. Cette observation était consistante dans toutes les régions géographiques (Europe, Asie, Australie, Amérique du Sud et Amérique du Nord) et en tout temps pendant le déroulement de l'étude.

Dans les études cliniques, les TMG étaient affectés par les cycles hormonaux et étaient plus élevés si les vaccins étaient administrés dans la phase proliférative et plus bas s'ils étaient administrés durant la phase d'ovulation⁸⁶.

Dans les études cliniques avec Gardasil^{MC}, 58 % des participantes (âgées de 16 à 26 ans) prenaient des contraceptifs hormonaux. L'utilisation des contraceptifs hormonaux n'a pas affecté la réponse immunitaire.

En général, suite à la culmination des titres d'anticorps, soit 1 mois après la troisième dose, on constate un déclin marqué jusqu'au mois 18, suite à quoi les titres se stabilisent pour une période d'au moins 18 mois. Le plateau observé après la vaccination avec le vaccin Gardasil^{MC} est au-dessus des titres observés chez les femmes qui ont eu des infections naturelles aux VPH 11 ou 16, et ils sont à peu près les mêmes que pour les infections naturelles aux VPH 6 et 18⁸³. Les titres d'anti-VPH 16 et 18 observés après l'administration du vaccin Cervarix^{MC} étaient toujours très au-dessus des titres observés chez les femmes qui ont eu des infections naturelles aux VPH 16 et 18^{2,99,100}.

Il est important de mentionner qu'un mois après la deuxième dose de Gardasil^{MC}, les TMG contre les VPH 6, VPH 11 et VPH 16 observés chez les jeunes de 10-15 ans étaient plus hauts que les TMG observés un mois après la troisième dose chez les femmes de 16-23 ans. Le taux de séroconversion un mois après la deuxième dose dépassait 97,5 % pour tous les 4 types de VPH, dans tous les groupes à l'étude³. Dans un rapport récent (Rombo et coll. ESPID, May 2-5 2007; Porto, Portugal), les auteurs mentionnaient que toutes les 2 000 filles de 10-14 ans qui ont participé à une étude de phase III avec Cervarix^{MC} ont séroconverti un mois après la troisième dose de vaccin. Un suivi de 18 mois a démontré que les GMTs restaient au moins 58 fois plus élevés qu'après une infection naturelle et 5 fois plus élevés que les GMTs observés chez les femmes de 15-25 ans.

2.2.7 Efficacité des vaccins à court et à long terme

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

- la réduction de l'incidence des infections persistantes (de 4 à 12 mois, selon la définition utilisée) avec les types des virus inclus dans les vaccins;
- la réduction du nombre de dysplasies modérées et à haut grade, et de carcinome *in situ* (CIN2/3).

Il faut également mentionner que l'utilisation du cancer du col utérin comme critère primaire pour mesurer l'efficacité des vaccins anti-VPH dans les études cliniques serait non éthique parce que le dépistage peut prévenir la majorité des cancers par l'identification et le traitement des pathologies précancéreuses. En plus, l'intervalle habituel entre l'infection et le développement du cancer prend plus de 10 ans^{101,102}.

L'efficacité des deux vaccins a été étudiée dans des essais cliniques à double insu contrôlés contre placebo. Plus de 30 000 femmes ont participé aux essais cliniques avec chacun des deux vaccins (une importante proportion de ces femmes continue d'être suivie). Les populations étudiées étaient dispersées géographiquement sur plusieurs continents, incluant l'Amérique du Nord. Les sujets identifiés comme déjà infectés par un type de VPH contenu dans le vaccin n'étaient pas admissibles aux évaluations d'efficacité « *per protocole* ». L'évaluation des paramètres a commencé 7 mois après l'administration de la première dose (soit un mois après l'achèvement de la série). Cette méthode permet de simuler la situation des adolescents ou des adultes qui reçoivent une série complète de vaccins avant d'être exposés aux types de virus contenus dans les vaccins^{75, 103}.

Chez les femmes sans évidence d'exposition préliminaire aux types de virus inclus dans le vaccin, l'efficacité a été très élevée pour les deux vaccins. Une réduction de plus de 90 % des infections persistantes (VPH ADN détecté successivement deux fois à 4-12 mois d'intervalle chez les femmes initialement VPH ADN négatives) et dans le nombre des lésions à haut grade dues aux types de VPH inclus dans le vaccin a été observée durant 4,5-5,5 ans après la vaccination^{2,103-107}.

Dans toutes les évaluations de l'efficacité selon le protocole, le vaccin Gardasil^{MC} a été efficace à >95 % contre le développement des lésions à haut grade associées aux VPH 16/18, les lésions précancéreuses de la vulve et du vagin, et les condylomes anogénitaux.

En général, dans les essais avec le vaccin Gardasil^{MC}, 27 % des femmes présentaient une évidence d'une exposition antérieure ou une infection courante avec un ou plusieurs types de VPH inclus dans le vaccin. On n'a pas observé d'effets protecteurs du vaccin contre les lésions de type CIN 2/3 chez les femmes qui étaient VPH 16/18 positives. Une réduction modeste, mais significative de la maladie a été observée chez les femmes qui étaient VPH ADN positives, mais séronégatives avant la vaccination¹⁰⁴. L'efficacité du vaccin Gardasil^{MC} contre les condylomes anogénitaux associés aux VPH 6 et 11 a été de 99 %.

Dans l'étude FUTURE I¹⁰⁸ l'efficacité du vaccin Gardasil^{MC} contre les CIN 1-3 et l'adénocarcinome *in situ* a été évaluée indépendamment du type de virus causal. Les taux par 100 personnes-années de CIN1-3 et des adénocarcinomes *in situ* dans cette étude étaient de 4,7 parmi les femmes vaccinées et de 5,9 parmi les non vaccinées, une efficacité de 20 %. Dans une autre étude plus vaste, FUTURE II, les taux de CIN 2-3 et d'adénocarcinome *in situ* étaient de 1,3 parmi les femmes vaccinées et 1,5 parmi les non vaccinées, une réduction de 17-18 %^{106,109}. Il semble qu'un des facteurs qui explique cette faible efficacité est la vaccination des femmes exposées antérieurement aux types des virus inclus dans le vaccin¹¹⁰. Par conséquent, les auteurs concluent qu'il est préférable d'administrer le vaccin avant le début de la vie sexuelle active¹⁰⁷.

Dans l'évaluation de l'efficacité selon le protocole, le vaccin Cervarix^{MC} a été efficace à 100 % contre le développement des lésions de haut grade associées aux VPH 16/18. L'analyse de l'efficacité du vaccin contre les infections incidentes avec d'autres types oncogènes du VPH a montré un haut degré de protection contre les VPH 45 (94 %) et VPH 31 (55 %). Les VPH 45 et 31 sont respectivement les troisième et quatrième types des VPH associés les plus souvent au cancer du col utérin².

Cinq ans et demi après l'administration, l'efficacité de Cervarix^{MC} était de 98 % contre les infections incidentes aux VPH 16 et VPH 18 et de 100 % contre les infections persistantes, ASCUS, CIN1 et CIN2. L'efficacité du vaccin contre les CIN2 indépendamment du type de VPH était de 68 %. Les auteurs concluent qu'une importante protection croisée contre les infections incidentes par les VPH 45 et VPH 31 est observée¹¹¹. Dans une publication récente¹⁰⁵ l'efficacité du vaccin bivalent contre CIN2 contenant l'ADN de VPH 16/18 a été de 90,4 %. Il faut mentionner que dans tous les cas de CIN2 observés chez les femmes vaccinées, les ADN d'autres virus oncogènes ont aussi été détectés.

On ne dispose pas de données sur l'efficacité des vaccins contre les VPH pour des périodes plus longues. Cependant, les résultats des essais cliniques montrent que les anticorps restent détectables chez la majorité des femmes vaccinées pour au moins 54-60 mois. C'est encourageant, car la protection à long terme a été démontrée dans les études précliniques en dépit du niveau bas des anticorps^{85,112}.

Dans les essais cliniques, l'efficacité des vaccins contre les VPH, définie comme l'absence d'infection clinique due à une baisse d'immunité, a été démontrée sur une période de deux-cinq ans^{2,104-106}.

Le rôle des expositions naturelles (rappel naturel) dans la protection à long terme n'a pas été démontré dans les essais cliniques. Toutefois, le fait que 50 % des femmes restent séropositives 10 ans après une infection naturelle (après la dernière détection de VPH ADN) suggère un effet protecteur possible des rappels naturels⁸¹.

Les TMG observés après la vaccination des femmes séropositives pour les types contenus dans le vaccin avant l'immunisation étaient significativement plus élevés que chez les femmes naïves³. Cela suggère la présence d'une réponse anamnestique typo-spécifique.

La durée de la persistance des anticorps après la vaccination a été estimée en utilisant deux modèles mathématiques. La cinétique des titres d'anticorps contre les VPH 16 observés sur une période de 48 mois a été utilisée dans un modèle conventionnel. Le deuxième modèle a été modifié pour prendre en considération la mémoire immunitaire. En utilisant le modèle de décroissance des anticorps après trois doses de vaccin données aux femmes de 16-23 ans, le niveau des anticorps reste au dessus des titres observés après une infection naturelle sur une période de 12 ans et à un niveau détectable sur 32 ans chez 50 % des femmes vaccinées. Avec le modèle modifié, les auteurs estiment que 76 % des femmes vaccinées auront un titre supérieur à celui associé à la réduction des infections à VPH 16 et plus de 99 % garderont un niveau détectable d'anticorps durant toute leur vie¹¹³.

Des études de suivi à long terme sont actuellement en cours dans les pays scandinaves pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité à long terme du Gardasil^{MC}.

Dans les modélisations mathématiques, la durée de la protection post-vaccinale ressort comme un facteur très important dans la réduction cumulative des cas de cancer du col utérin^{76, 114}. La vaccination de filles de 12 ans peut prévenir 61 % des cas de cancer du col utérin si la protection est à vie et seulement 6 % si la protection est de 30 ans. Le deuxième scénario pourrait être amélioré si des doses de rappel sont données^{114,115}.

2.2.8 Effet des vaccins sur la transmission des organismes pathogènes

Il n'y a pas d'expérience de terrain (étude post-marketing) concernant l'effet de la vaccination sur la transmission des VPH.

Les résultats des essais cliniques avec le Cervarix^{MC} ont montré une efficacité de plus de 88 % contre les infections incidentes avec les VPH 16 et 18 chez les femmes qui ont reçu au moins une dose du vaccin.

Sur une période de 4-5 ans, l'efficacité contre les infections persistantes après l'administration de Gardasil^{MC} ou Cervarix^{MC} a été de plus de 92 % chez les femmes qui ont reçu au moins une dose du vaccin^{2,104}. Avec une telle diminution de l'incidence et de la persistance des VPH inclus dans les vaccins, on peut s'attendre, à long terme, à une diminution considérable de la transmission et de la circulation de ces types de virus.

Cependant, dû au fait que l'infection aux VPH est très commune dans la population générale (plus de 70 % de la population infectée à un moment donné dans la vie) et que la proportion des personnes sexuellement actives vaccinées sera probablement faible, à moyen terme, on s'attend à une réduction modeste de la transmission des VPH dans la population générale.

Les résultats de l'étude FUTURE II montrent qu'une proportion importante de CIN 2, CIN 3 et d'adénocarcinome *in situ* sont dues aux types de VPH non inclus dans le vaccin. Dans cette étude, on a observé un plateau dans l'incidence des maladies dues aux VPH 16 et 18 parmi les femmes vaccinées. Cependant, l'incidence des mêmes maladies causées par les types des virus non inclus dans le vaccin continuait d'augmenter. Cette observation indique la possibilité d'un remplacement des VPH 16 et 18 par d'autres types oncogènes de VPH¹¹⁰.

Les modélisations mathématiques ont montré que dans une population hétérosexuelle, la transmission des VPH peut être complètement arrêtée en protégeant un seul sexe¹¹⁶. Les simulations dans les modèles dynamiques montrent que si une couverture vaccinale élevée est obtenue parmi les femmes, la vaccination des hommes apporte très peu dans la réduction du nombre de cas de cancer du col utérin¹¹⁷. Cependant, si les condylomes anogénitaux sont pris en considération, les arguments ci-dessus perdent de leur force^{80,81}.

2.2.9 Efficacité à court et à long terme pour la population

La réponse immunitaire chez les hommes et les femmes est similaire, mais la protection des hommes par la vaccination reste inconnue⁷⁷.

Toutefois, même si plusieurs questions n'ont pas de réponse claire, il est possible de faire des estimations en assumant une efficacité donnée du vaccin. Par exemple, si l'on assume que l'immunisation est efficace à 90 % contre les types de virus inclus dans les vaccins, (avec ou sans doses de rappel pour assurer la protection à long terme) l'impact majeur dans les pays développés serait la réduction de 50 % à 60 % du nombre de CIN2/3 parmi les femmes vaccinées en comparaison avec les femmes non vaccinées, étant donné que les VPH 16 et VPH 18 comptent pour 60-70 % de toutes les lésions CIN2/3. Cette protection réduira considérablement les conséquences médicales et psychologiques négatives pour les femmes aussi bien que les besoins de traitement et les coûts reliés. Nous anticipons que l'effet de la vaccination sur l'incidence du cancer du col utérin sera au moins aussi importante que sur les CIN2/3. Si les vaccins sont administrés largement, en incluant les femmes qui sont ou seront moins bien couvertes par le dépistage régulier, l'impact positif de la vaccination pourrait être encore plus important⁷⁷.

Les études cliniques de phase 3 et les études populationnelles en cours devront répondre plus clairement aux questions concernant l'efficacité des vaccins contre les VPH à court et long terme^{118, 119}.

2.2.10 Sécurité des vaccins

Dans les essais cliniques, les vaccins PPV L1 se sont montrés sécuritaires et généralement bien tolérés, bien qu'on ne dispose pas de données à long terme^{1,120-122}. L'effet secondaire le plus commun après la vaccination avec les vaccins Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC} est la réaction locale au lieu d'injection, avec la majorité des sujets dans le groupe vacciné (71-93 %) et placebo (73-87 %) rapportant des douleurs locales. L'érythème et la rougeur au lieu d'injection sont les réactions le plus souvent associées au vaccin (34-36 % vs. 21-24 % dans le groupe placebo). En général, le nombre de réactions locales après l'administration du Gardasil^{MC} ou Cervarix^{MC} était de 6-8 % plus élevé en comparaison avec les groupes placebo.

L'effet secondaire systémique rapporté le plus souvent est le mal de tête (38-62 % vs. 33-61 % dans le groupe placebo). En général, la fréquence des réactions systémiques dans les groupes expérimentaux et placebo était la même.

La proportion des vaccinés qui ont rapporté une réaction locale ou générale après la première dose de vaccin a été légèrement supérieure à celle observée après la deuxième et troisième dose à travers différents groupes d'âge. Une moindre proportion de filles et garçons de 10-15 ans que de femmes de 16-23 ans ont rapporté des réactions locales après l'administration du vaccin. Par contre, les femmes de 16-23 ans ont rapporté moins souvent une fièvre de $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ³.

La vaccination contre les VPH et la grossesse : Le vaccin Gardasil^{MC} n'est pas recommandé durant la grossesse. Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie entre le vaccin et les issues défavorables de la grossesse ou des effets non désirables sur le fœtus en développement, les données sur la vaccination durant la grossesse sont limitées. On devrait attendre la fin de la grossesse avant de commencer la vaccination anti-VPH. Si on découvre qu'une femme est enceinte après le début de la vaccination, on devrait reporter le reste de la série vaccinale à la fin de la grossesse. Si une ou plusieurs doses de vaccins ont été administrées durant la grossesse, rien n'indique qu'on doit intervenir de quelque façon^{83,123}.

Contre-indications: Les vaccins contre les VPH sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un ou plusieurs des composants du vaccin.

2.2.11 Interaction possible avec d'autres vaccins

En général, les vaccins recombinants n'interagissent pas ou interagissent très peu avec d'autres vaccins¹²⁴⁻¹²⁷.

Les données disponibles concernant l'administration concomitante de vaccins anti-VPH et d'autres vaccins demeurent modestes. Il a été montré que l'administration concomitante (à des points d'injection différents) de trois doses des vaccins anti-VPH et anti-VHB (recombinant) ne diminue ni les taux de séroconversion/séroprotection ni les TMG pour aucun de deux vaccins⁸³. La fréquence des effets indésirables observés a été similaire lors de l'administration concomitante des deux vaccins et lors de l'administration de Gardasil^{MC} seul. Il est prévu de mener des études sur l'administration concomitante de Gardasil^{MC}, du

vaccin conjugué contre le méningocoque et du vaccin acellulaire contre la coqueluche. Trois autres études sont en cours avec Cervarix^{MC} et Boostrix, Boostrix-IPV, et Menactra.

2.2.12 Conclusion du chapitre 2

Les deux vaccins Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC} sont efficaces et sécuritaires, au moins à court terme. Les deux vaccins protègent contre les types oncogènes VPH 16 et VPH 18 qui sont responsables d'environ 70 % de cas de cancer du col utérin. Gardasil^{MC} protège aussi contre les VPH 6 et VPH 11 qui sont responsables d'environ 90 % des cas de condylomes. Cependant, dans les études cliniques, Cervarix^{MC} a montré une réponse immunitaire plus robuste (après 5 ans de suivi) et une protection croisée partielle contre trois types de VPH oncogènes responsables pour quelque 7-10 % des cancers du col utérin. Les études en cours permettront de vérifier s'il y a des différences cliniquement significatives entre les deux vaccins.

Des études sur la durée de la protection, l'efficacité de la vaccination dans différents groupes de la population, l'efficacité de différents calendriers de vaccination, l'impact de la vaccination sur le dépistage aussi bien que sur la transmission des VPH sont nécessaires.

2.3 CHAPITRE 3 - STRATÉGIES ET PROGRAMME D'IMMUNISATION

2.3.1 Recommandations existantes pour l'utilisation du vaccin

Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a publié son énoncé sur l'utilisation du vaccin Gardasil⁸³. Le CCNI recommande le vaccin pour toutes les femmes de 9 à 26 ans. Il spécifie que les femmes de 14 à 26 ans peuvent avoir été infectées par l'un ou l'autre des types contenus dans le vaccin, ce qui diminuerait le bénéfice de la vaccination. Elles pourraient profiter néanmoins de la vaccination puisqu'il est peu probable qu'elles aient été infectées par tous les types contenus dans le vaccin. Ceci est vrai aussi pour les femmes ayant des lésions cervicales associées aux VPH. La vaccination des hommes et des femmes de plus de 26 ans n'est pas recommandée en l'absence de données sur l'efficacité du vaccin. Les études sont en cours.

Aux États-Unis, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recommande la vaccination de routine des filles de 11-12 ans, pouvant commencer dès 9 ans. Il recommande aussi le rattrapage pour toutes les femmes de 13 à 26 ans.

Le Comité canadien sur l'immunisation (CCI) prévoit déposer ses recommandations en décembre 2007.

2.3.2 But de l'immunisation

Le but proposé pour le programme au Canada est la réduction de l'incidence et de la mortalité entraînées par le cancer du col utérin. L'atteinte de ce but demandera plusieurs années.

Il est impossible d'envisager l'élimination de la maladie avec les vaccins actuels.

Les autres objectifs possibles seraient la réduction de l'incidence et de la mortalité entraînées par les autres cancers causés par les VPH.

Il est également possible d'envisager comme objectif la diminution de l'incidence des maladies bénignes causées par les VPH, les condylomes principalement.

2.3.3 Les différentes stratégies et programmes de vaccination envisageables pour réduire l'incidence du cancer du col

Le vaccin est en vente sur prescription depuis son homologation. On s'intéresse ici aux stratégies d'un programme de santé publique financé par l'État.

On peut envisager les options suivantes :

- Groupes à risque seulement;
- 1 cohorte d'âges;
- 2 ou plusieurs cohortes;
- Toutes les femmes pour qui le vaccin est recommandé (9 à 26 ans).

L'option de vacciner gratuitement les groupes à risque n'a pas été retenue pour plusieurs raisons, la principale étant qu'au niveau populationnel l'efficacité de cette stratégie est probablement nulle. Les avantages et inconvénients des autres options sont résumés au tableau 10

Tableau 10 Les effets attendus de différentes stratégies de vaccination

Critères	1 cohorte	2 + cohortes	9-26 ans
Efficacité	+	++	+++
Délai	+++	++	+
Coût	+	++	+++
Faisabilité	+++	++	+
Équité	-	+	+++

- minimal, +++ maximal

2.3.4 Modalité d'implantation

L'implantation du programme de vaccination contre les VPH pose plusieurs défis particuliers à la santé publique. Seul le programme de vaccination chez les préadolescents en milieu scolaires contre l'hépatite B peut s'y comparer.

2.3.4.1 Programmes de vaccination en milieu scolaire

Il est possible de vacciner une ou plusieurs cohortes en milieu scolaire. Ceci serait relativement facile pour la cohorte vaccinée contre l'hépatite B puisque cette vaccination est déjà en place et comporte 3 doses. Elle est exécutée au Québec en 4^e année, soit quand les enfants ont 9-10 ans.

On pourrait également envisager d'associer la vaccination contre les VPH à la vaccination de rappel DCaT qui est administrée en secondaire 3, à l'âge de 14 ans environ. Une seule visite est effectuée de routine à ce moment. On en fait parfois une seconde pour effectuer le rattrapage de vaccins ayant été omis dans le passé. La vaccination contre les VPH demanderait alors l'ajout d'au moins une et, le plus souvent, deux visites à celle qui est déjà effectuée. Par ailleurs, le projet pilote effectué avant l'implantation de la vaccination contre l'hépatite B avait mis en évidence les difficultés supplémentaires entraînées par la vaccination au secondaire¹²⁸, ce qui avait amené la décision d'offrir la vaccination contre l'hépatite B au primaire. Un autre inconvénient qu'entraînerait le choix de ce niveau vient de ce qu'un certain nombre de jeunes ont déjà quitté l'école en secondaire 3.

2.3.4.2 Absence d'un système de vaccination des adolescents et adultes

Le vaccin est recommandé pour plusieurs groupes d'âge, jusqu'à 26 ans et possiblement plus élevé éventuellement. Il s'agit d'adolescents et de jeunes adultes qui ne reçoivent pas de vaccin de façon régulière, fréquentent peu le système de santé et n'ont souvent pas de médecin attitré. La majorité a quitté le système scolaire. Il s'agit aussi d'une clientèle dont les moyens financiers sont réduits pour acheter le vaccin et payer pour son administration.

Il n'existe pas, pour les adultes au Québec, un système de vaccination organisé comparable à ce qui est en place pour les enfants et qui tiendrait compte des besoins particuliers de cette clientèle.

La vaccination contre l'influenza est saisonnière et s'adresse surtout à des personnes âgées ou des travailleurs vaccinés sur leurs lieux de travail. Elle demande, dans la plupart des cas, une seule dose et peut facilement être donnée dans le cadre d'une visite de suivi annuel. La vaccination contre les VPH demande 3 doses et n'est a priori pas donnée dans le cadre d'une visite médicale ou sur les lieux de travail.

Aucune étude n'a décrit l'offre de services de vaccination aux adultes, ni documenté les modalités qui favoriseraient leur vaccination. La nécessité de maintenir la chaîne de froid ajoute un élément de complexité pour les vaccins achetés en pharmacie. Généralement, les CLSC refusent d'administrer un vaccin si on ne peut garantir son intégrité biologique. Les médecins ne sont pas rémunérés spécifiquement pour la vaccination seule. Il n'existe pas de

clinique de vaccination en dehors des cliniques de santé-voyage qui s'intéressent seulement à la clientèle des voyageurs.

2.3.5 Objectifs de programme en termes de réduction des pathologies entraînées par les VPH

Ce point sera discuté en 4.3 avec les modélisations qui ont été effectuées pour prédire l'impact d'un éventuel programme de vaccination contre les VPH.

2.3.6 Objectifs opérationnels

Les objectifs de couverture vaccinale seront variables en fonction de la stratégie de vaccination. Le programme de vaccination contre l'hépatite B en milieu scolaire atteint une couverture vaccinale de près de 90 % pour trois doses, variant un peu selon les régions. Bien qu'incomplètes, les données sur les couvertures vaccinales varient entre 70 et 90 % pour la vaccination au secondaire avec le DCaT. La couverture vaccinale des adolescents et adultes en dehors du milieu scolaire sera nettement moins élevée. Elle sera certainement conditionnée par les paramètres habituels de l'accessibilité de la vaccination (coût, horaire d'ouverture, temps d'attente, etc.) et la promotion de la vaccination (voir les chapitres 5 et 6 sur l'acceptabilité et la faisabilité de la vaccination contre les VPH).

2.4 CHAPITRE 4 - COUT-EFFICACITÉ D'UN PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH

2.4.1 Coût du vaccin

Le vaccin quadrivalent Gardasil de la compagnie Merck Frosst est vendu 135 \$ pour une dose, soit 405 \$ pour une vaccination complète. Ce montant est généralement majoré d'un pourcentage variable lors de la vente en pharmacie ou à la clinique.

Un vaccin bivalent fabriqué par la compagnie GlaxoSmithKline n'est pas encore homologué au Canada. En Australie, le coût pour trois doses de Cervarix est de 362 \$A. On ignore le prix qui sera fixé par le fabricant au Canada.

2.4.2 Coût éventuel d'un programme

Le coût d'un éventuel programme sera fonction du nombre de vaccins distribués et du coût d'administration.

Le nombre de jeunes par cohorte d'âges en milieu scolaire varie d'une année à l'autre. Au tarif actuel, la vaccination des filles d'une cohorte d'âges en milieu scolaire, soit environ 40 000 filles coûteraient environ 16 M\$. Ce montant serait diminué en proportion de celles qui refuseraient la vaccination ou qui auraient déjà quitté l'école. Il faudrait ajouter un montant pour le coût d'administration qui variera grandement selon qu'on utilisera des visites déjà prévues pour la vaccination ou qu'on introduira de nouvelles visites. Le montant total pour l'achat des vaccins au Québec en 2007 serait d'environ 45 M\$.

Le gouvernement fédéral a promis dans son dernier budget un financement de 300 M\$ pour l'achat de vaccins contre les VPH. Ceci correspondrait à environ 75 M\$ pour le Québec, soit l'équivalent de 4 cohortes de jeunes filles.

2.4.3 Efficacité du programme en termes de réduction de la maladie

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

Un des facteurs de complexité supplémentaire tient au grand nombre des manifestations cliniques d'intérêt. On peut modéliser en fonction des infections persistantes (prévalence), des lésions de bas et haut grade (CIN1, CIN2-3) et des deux types de cancers du col utérin. On peut le faire aussi pour les condylomes et les autres cancers associés aux VPH.

La modélisation mathématique constitue actuellement la seule façon de prédire les impacts d'un programme de vaccination en fonction des différentes stratégies d'implantation et des différentes valeurs que pourraient prendre les inconnues sur l'histoire naturelle, l'efficacité des vaccins et les couvertures vaccinales atteintes. On retrouve deux grands types de modèles : les modèles de cohorte et les modèles dynamiques. Les modèles dynamiques sont plus complexes parce qu'ils intègrent les données sur la probabilité de transmission de l'infection entre les individus. Cela leur permet de documenter notamment l'impact de l'immunité de groupe.

Plusieurs modèles ont été publiés jusqu'à présent, surtout aux États-Unis et dans les pays scandinaves^{116,117,129-134}. Des travaux sont en cours au Canada^{135,115,136} et des articles sont soumis pour publication par des équipes de Colombie-Britannique et du Québec. Les données disponibles vont donc évoluer rapidement suivant ces travaux et, par la suite, au fur et à mesure que d'autres données d'observation sur la maladie ou sur l'impact de la vaccination deviendront disponibles.

- L'importance des principales inconnues
 - La durée de la protection conférée par le vaccin : les essais cliniques ont démontré jusqu'à maintenant une persistance de la protection jusqu'à 5 ans après la vaccination. On doit donc envisager des scénarios où la durée de protection va varier entre 10 ans et la vie entière. Une durée de protection relativement brève pourrait avoir comme conséquence de simplement reporter à plus tard l'acquisition de l'infection et la survenue ultérieure du cancer.
 - La durée de la protection conférée par la maladie et le moment d'acquisition des infections qui vont éventuellement entraîner le cancer : on ignore actuellement si les cancers sont tous causés par des infections acquises dans les premières années de

vie sexuelle avec un délai variant considérablement entre l'infection et le cancer, résultant en la survenue de cancer répartie chez les différents groupes d'âge. L'autre hypothèse est que l'intervalle entre l'infection et le cancer est relativement constante et que les cancers chez les femmes plus âgées sont donc entraînés par des infections qui sont survenues plus tard dans l'existence. La persistance de la protection conférée par le vaccin aura beaucoup plus d'impact dans ce dernier cas que si la première hypothèse est la bonne.

- Le remplacement des types contenus dans le vaccin par d'autres types à haut risque : dans l'hypothèse où la diminution des infections causées par les types contenus dans le vaccin favorisait l'augmentation des autres types, on pourrait voir diminuer progressivement les impacts positifs de la vaccination.
- Le taux de couverture vaccinale : selon les taux de couverture vaccinale atteints, l'immunité de groupe jouera plus ou moins et l'impact du programme de vaccination sera d'autant modifié.

Brisson et ses collaborateurs ont récemment publié sur l'impact de ces incertitudes¹¹⁵. Ils utilisent un modèle de cohorte et des données canadiennes disponibles, dans le contexte de dépistage de cancer du col au Canada. Leur modèle de base considère la vaccination de toutes les filles de 12 ans avec un vaccin quadrivalent efficace à 95 % et une protection pour la vie entière. Un tel programme permettrait de diminuer l'incidence du cancer du col de 61 % dans cette cohorte. Par contre si la durée de protection induite par le vaccin est de 30 ans et qu'on ne donne pas de rappel, la diminution des cancers sera seulement de 6 %. Le modèle de base prédit une diminution de 21 % des infections, 24 % des CIN1 et 49 % des CIN2/3. Leur modèle a également permis d'estimer qu'il faudrait vacciner 8 filles âgées de 12 ans pour prévenir un épisode de condylomes et 324 pour prévenir un cas de cancer du col utérin¹³⁶.

Le tableau ci-dessous présente certains résultats des études publiées basées sur des modèles mathématiques.

Tableau 11 Impact de la vaccination contre les VPH sur la maladie en fonction de différentes caractéristiques des vaccins^e

Présupposés	Sanders <i>et al.</i> 2003	Kulasingam <i>et al.</i> 2003	Goldie <i>et al.</i> 2004	Brisson <i>et al.</i> 2007	Taira <i>et al.</i> 2004	Elbasha <i>et al.</i> 2007	Marra <i>et al.</i> 2007
Modèle	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Hybride (cohorte et dynamique)	Dynamique	Dynamique
Types de VPH inclus dans le vaccin	13 types de VPH à haut risque	70 % des types de VPH à haut risque	VPH 16/18	VPH 16/18 VPH 6/11/16/18	VPH 16/18	VPH 6/11/16/18	VPH 16/18
Groupes d'âge vaccinés	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans ± garçons	Filles de 12 ans ± garçons	Filles de 11 et 14 ans
Couverture vaccinale	70 %	100 %	100 %	100 %	70 %	70 % (linéaire pour les 5 premières années)	F11 : 85 % F14 : 80 %
Efficacité vaccinale	75 %	90 %	90 %	95 %	90 %	90 %	100 %
Durée de la protection	10 ans	10 ans	Permanente	Permanente	10 ans	Permanente	Permanente
Rappel	Tous les 10 ans	Aucun	Aucun	Aucun	À 22 ans	Aucun	Aucun
Coût du vaccin (3 doses)	300 \$ (2001 \$ US)	200 \$ (2001 \$ US)	377 \$ (2002 \$ US)	400 \$	300 \$ (2001 \$ US)	360 \$ (2005 \$ US)	400 \$
Coût du rappel	100 \$ (2001 \$ US)	–	–	–	100 \$ (2001 \$ US)	–	–
Réduction des cas de cancer du col utérin	20 % (21 % réduction de la mortalité)	15 %	60 %	62 %	62 % ♀ 64 % ♀&♂	78 % ♀ 91 % ♀&♂	41 % ♀F14
Reduction CIN 1	----	----	----	24 %	----	----	----
CIN 2/3	21 %	----	----	47 %	----	----	----
Réduction des infections VPH	13 %	----	----	----	95 % ♀ 99 % ♀&♂	----	75 % ♀F14
Réduction des cas de condylomes	----	----	----	86 %	----	83 % ♀ 97 % ♀&♂	----

^e Fawziah Marra, Pharm.D., University of British Columbia, BC Centre for Disease control, *Cost-effectiveness of the Human Papillomavirus Vaccine*, Communication personnelle.

Dans l'ensemble, les modèles prédisent des diminutions du risque de cancer chez les femmes vaccinées à 12 ans de l'ordre de 15 à 78 %. Les modèles dynamiques produisent des estimés plus favorables. La diminution des taux de cancer se produit plus rapidement avec l'introduction d'un rattrapage chez les filles plus âgées.

La vaccination des filles de 9 ans plutôt que 12 ans produirait les impacts suivants :

- Un délai de 3 ans dans l'apparition des impacts cliniques. Ce délai n'a qu'une influence modeste sur l'incidence du cancer qui est de toute façon très tardif.
- La durée de la protection conférée par le vaccin a un effet majeur. Si la protection dure toute la vie, il n'y a aucun impact. Si elle est de 10 ans seulement, les filles redeviennent progressivement vulnérables à l'âge de prévalence maximale de l'infection et le gain santé aura été très modeste.

En plus de cet impact sur les maladies causées par les VPH, le programme de vaccination aura un grand retentissement sur les activités de dépistage du cancer du col. En plus de la diminution des cas de bas grade et de haut grade due à la prévention des types contenus dans les vaccins utilisés, il est envisageable de modifier les algorithmes utilisés actuellement pour le suivi des cas positifs lors de dépistage, réévaluer le choix des tests et les procédures de suivi.

2.4.4 Bénéfices économiques et sociaux

Le bénéfice économique au Québec des réductions évoquées en 2.4.3 est difficile à mesurer pour plusieurs raisons. On ignore actuellement le coût du traitement des maladies (cancer du col, autres cancers, lésions bénignes). On ignore également le coût des activités de dépistage. Ce coût peut varier largement selon les régions en raison des modalités du dépistage qui varient considérablement. Le Québec ayant une approche opportuniste et n'ayant pas de registre de dépistage ou autres sources d'information sur l'ensemble des activités de dépistage, on ignore leur coût global. On ne sait pas non plus jusqu'à quel point les recommandations de différentes associations professionnelles sont respectées par les cliniciens. Lorsque les résultats du projet de recherche pan-canadien (décrit à la section 1.1.8) seront disponibles, les bénéfices économiques et sociaux de la vaccination pourront être mieux évalués.

Aux États-Unis, on estime à 4 milliards le coût direct de la prévention et du traitement des maladies liées aux VPH. On estime à 200 M\$ le traitement des condylomes et 400 M\$ le traitement du cancer du col. Le reste, soit 85 % du total, est utilisé pour le dépistage et le suivi des tests de Pap anormaux⁸². Le coût des autres maladies reliées aux VPH n'est pas connu.

2.4.5 Autres bénéfiques indirects

L'introduction de la vaccination contre les VPH pourrait être l'occasion de préciser les orientations et les modalités d'organisation du dépistage du cancer du col au Québec. Ceci permettrait possiblement d'en augmenter l'efficacité.

Plusieurs modèles ont été développés pour estimer le coût par année de vie gagnée et par QALY en présupposant différentes stratégies de vaccination

Comparativement aux pratiques de dépistage actuelles, le coût par année de vie gagnée de la vaccination de filles de 12 ans avec un vaccin bivalent contre les VPH a été estimé entre 32 000 \$ et 93 000 \$ dans les études utilisant un modèle de cohorte^{114,116,130,132} alors que le coût par QALY variait de 23 000 à 31 000 \$. Les modèles dynamiques^{129,134,135} démontraient un ratio coût-efficacité inférieur, soit de 15 000 à 25 000 \$ pour un programme destiné aux filles uniquement. Le coût par QALY variait entre 3 000 et 37 000 \$ selon le modèle utilisé, la durée de protection du vaccin et d'autres postulats^{114,134}.

C'est un seuil qui peut être considéré comme acceptable pour une intervention en santé. Ce coût par QALY augmente progressivement après l'âge de 14 ans alors qu'augmente la proportion des filles ayant été infectées par l'un ou l'autre des types contenus dans le vaccin.

La vaccination contre les VPH des filles et des garçons a été estimée à 170 000-440 000 \$^{135,129} par QALY.

2.5 CHAPITRE 5 – ACCEPTABILITÉ D'UN ÉVENTUEL PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH

2.5.1 Perceptions de la population sur les risques, la sévérité et la nécessité de contrôler le VPH

Plusieurs études ont décrit les conséquences psychosociales négatives découlant des résultats anormaux aux tests de dépistage du cancer du col¹³⁷⁻¹⁴⁰. D'autres ont documenté les difficultés sociales, psychologiques et sexuelles vécues par les femmes qui reçoivent un diagnostic d'infection au VPH¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. La majorité des études recensées ont toutefois souligné un faible niveau de connaissances sur le VPH dans la population¹⁴⁵⁻¹⁵⁴, notamment sur sa prévalence et sur ses liens avec le cancer du col.

En dépit de ce manque de connaissances, les études ont dénoté un intérêt important pour les vaccins contre les VPH. L'intention d'accepter la vaccination contre les VPH était élevée chez les adolescentes et les femmes^{150,151,155-163} aussi bien que chez les parents pour leurs adolescents^{146,147,153,155,158,159,161,163-168} et que dans la population générale¹⁴⁸. Par exemple, les résultats d'une enquête conduite aux États-Unis indiquaient que 44 des 52 femmes interrogées, âgées entre 18 et 30 ans, seraient « extrêmement » ou « très » intéressées à recevoir un vaccin contre les VPH¹⁵⁷. Tandis que 68 % des participantes à une étude menée auprès de 60 femmes âgées entre 15 et 28 ans ont déclaré être extrêmement ou assez disposées à payer pour un vaccin contre les VPH, même si ce vaccin n'était pas couvert par leurs assurances¹⁵⁰. Par ailleurs, une étude illustre que 81 % des parents d'enfants âgés de

7 ans accepteraient que leurs enfants reçoivent le vaccin¹⁵². Une autre étude soulignait que 67 % des femmes ayant une fille et 66 % des femmes ayant un garçon consentiraient à ce que leur enfant soit vacciné contre les VPH¹⁵⁹.

La littérature fait état de plusieurs facteurs facilitant l'acceptation de la vaccination VPH, principalement :

- L'appui de la vaccination par un professionnel de la santé^{146,147,151,156,158,164},
- Le soutien social^{152,157,166,168},
- La croyance en la sécurité et l'efficacité des vaccins^{148,149,152,155,156,158,166},
- La perception de sa vulnérabilité individuelle par rapport au VPH et au cancer du col^{148,149,152,155,156,158,166,168},
- Une attitude favorable à la vaccination en général^{153,157,159,164,165},
- Le faible coût des vaccins¹⁵⁷;
- Chez les parents, le fait d'avoir une fille préadolescente ou adolescente^{146,152,165}.

Malgré les inquiétudes de certains chercheurs, le fait que les infections aux VPH se transmettent sexuellement ne constituait pas un obstacle majeur à l'acceptabilité du vaccin^{149,153,167,169}. Les caractéristiques sociodémographiques, la race, le genre, le revenu ou l'appartenance religieuse n'ont pas été non plus associés à l'acceptabilité de la vaccination^{152,153,159,161,164,166,167,169}.

Enfin, des études ont indiqué que des interventions éducatives pouvaient augmenter l'acceptabilité de la vaccination VPH^{148,161}, particulièrement chez les indécis¹⁶⁴, alors que d'autres soutenaient que le niveau de connaissances sur le VPH n'était pas lié à l'acceptabilité des vaccins^{146,166}.

Des données québécoises

Les résultats des études publiées sont comparables aux seules données populationnelles québécoises disponibles à l'heure actuelle. Une enquête téléphonique, conduite à l'hiver 2006 dans la région de la Capitale-Nationale, a mesuré les connaissances, les attitudes et les pratiques par rapport à la vaccination VPH de 471 répondants âgés entre 18 et 69 ans (317 femmes et 154 hommes). De ce nombre, seulement 15 % avaient entendu parler du VPH avant l'enquête. Malgré tout, 91 % des participantes âgées entre 18 et 25 ans accepteraient de recevoir une vaccination contre les VPH. Par contre, seulement 72 % le voudraient toujours si elles devaient en assumer le coût. De même, 89 % des répondants seraient favorables à ce que les hommes reçoivent le vaccin VPH si la vaccination permettait

^f Sauvageau C., Gilca V., Duval B., Lavoie F., Ouakki M., 2007. Human Papilloma *Virus vaccine and cervical cancer screening acceptability among adults in Quebec, Canada*. Biomed Central public health, accepté pour publication.

de protéger les femmes contre le cancer du col. À l'instar de ce qui est documenté dans la littérature, la recommandation des vaccins par un médecin était le principal facteur associé à l'acceptabilité du vaccin. La nécessité de payer pour le vaccin était la principale barrière, particulièrement pour les jeunes participantes (18-25 ans). La majorité des participantes (72 %) étaient favorables à ce que le vaccin VPH soit administré aux adolescentes avant le début de leur vie sexuelle. Enfin, 85 % recommanderaient le vaccin VPH à leur fille ou à leur nièce.

2.5.2 Demande et acceptabilité du programme d'immunisation pour les professionnels de la santé

Des études réalisées avant 2004 auprès de pédiatres¹⁷⁰, d'omnipraticiens¹⁷¹, d'obstétriciens-gynécologues¹⁷² et d'infirmières¹⁷³ américains rapportaient un faible niveau de connaissances sur le VPH. Toutefois, la majorité de ces professionnels étaient prêts à recommander les vaccins contre les VPH à leurs patients¹⁷⁰⁻¹⁷³.

La recommandation des vaccins par des organisations professionnelles ou des comités consultatifs¹⁷⁰⁻¹⁷³, la sécurité des vaccins et leur capacité de protéger à long terme¹⁷⁰⁻¹⁷², un niveau de connaissances plus élevé sur le VPH^{170, 171} ainsi que le fait de percevoir moins de barrières à la vaccination^{170, 171} étaient les facteurs les plus susceptibles d'influencer l'intention des professionnels de la santé de recommander les vaccins VPH.

Enfin, les cliniciens étaient davantage en faveur de la vaccination des filles que des garçons^{170,171} et des adolescents plus âgés que plus jeunes¹⁷⁰⁻¹⁷³. La réticence des professionnels de la santé à discuter de sexualité avec les patients^{170,171,173} tout comme les craintes par rapport aux réactions négatives des parents^{170, 171} représentaient les principales barrières à l'intention de recommander les vaccins VPH.

Des données québécoises :

Dans le cadre d'une vaste étude conduite auprès de professionnels de la santé de quatre provinces canadiennes⁹, un questionnaire a été administré au printemps 2006 à 264 obstétriciens-gynécologues, 338 pédiatres et 160 omnipraticiens québécois. De façon générale, les résultats ont indiqué un faible niveau de connaissances sur le VPH : les obstétriciens-gynécologues ont obtenu un score moyen de 5,8 sur 9 alors que ceux des pédiatres et des omnipraticiens étaient respectivement de 3,3 et de 4,0. Malgré tout, plus de 90 % des répondants avaient l'intention de recommander les vaccins VPH à leurs patients. Le tableau 12 illustre l'intention des cliniciens de recommander les vaccins VPH dépendamment du type de financement, du calendrier de vaccination et des caractéristiques des vaccins.

⁹ Duval B., Dobson S., Gemmill I., McNeil S., *et al.*, 2006. Health Professionals Survey: Knowledge, Attitudes, and Practices about HPV Vaccines Use and Their Potential Impact on Cervical Cancer Screening Interventions. Institut national de santé publique du Québec, University of British Columbia, Kingston, Frontenac and Lennox & Addington Public Health, Canadian center for vaccinology, Unité de recherche en santé publique – CHUQ, Direction régionale de santé publique de la Capitale-Nationale, Québec. Soumis pour publication.

Tableau 12 Proportions des cliniciens québécois ayant l'intention de recommander le vaccin VPH à leurs patients

	Obstétriciens-gynécologues	Pédiatres	Omnipraticiens
Je recommanderai les vaccins VPH s'ils sont gratuits pour ma clientèle			
Plutôt en accord	24 %	23 %	29 %
Complètement en accord	61 %	63 %	54 %
Total	85 %	86 %	83 %
Je recommanderai les vaccins VPH même si la clientèle doit payer pour le vaccin (prix estimé : 100 \$ la dose x 3 doses)			
Plutôt en accord	40 %	48 %	54 %
Complètement en accord	39 %	35 %	25 %
Total	79 %	85 %	79 %
Je recommanderai les vaccins VPH si les vaccins se donnent en 2 doses			
Plutôt en accord	47 %	51 %	56 %
Complètement en accord	41 %	40 %	29 %
Total	88 %	91 %	85 %
Je recommanderai les vaccins VPH si les vaccins se donnent en 3 doses			
Plutôt en accord	40 %	44 %	44 %
Complètement en accord	35 %	31 %	20 %
Total	75 %	75 %	64 %
Je recommanderai les vaccins VPH s'ils protègent à la fois contre le cancer du col utérin et les condylomes			
Plutôt en accord	33 %	37 %	35 %
Complètement en accord	60 %	57 %	55 %
Total	93 %	94 %	90 %
Je recommanderai les vaccins VPH s'ils protègent (seulement) contre le cancer du col utérin			
Plutôt en accord	39 %	39 %	50 %
Complètement en accord	39 %	46 %	30 %
Total	78 %	85 %	80 %

Plus de 92 % des obstétriciens-gynécologues, pédiatres et omnipraticiens croyaient que les vaccins VPH devraient être administrés aux filles avant le début de leur vie sexuelle et la majorité (entre 69 % et 80 %), avant l'âge de 14 ans. Entre 5 et 25 % des participants seulement considéraient qu'ils avaient reçu suffisamment d'informations sur les vaccins contre les VPH.

Enfin, le tableau 13 illustre l'opinion des cliniciens québécois quant aux impacts de la vaccination sur le dépistage du cancer du col.

Tableau 13 Opinion des cliniciens québécois sur le dépistage et la vaccination

	Obstétriciens- gynécologues	Pédiatres	Omnipraticiens
La vaccination VPH permettra de commencer le dépistage plus tard dans la vie			
Plutôt en accord	26 %	22 %	17 %
Complètement en accord	5 %	5 %	6 %
Total	31 %	27 %	23 %
La vaccination VPH permettra de réduire la fréquence des interventions de dépistage chez les femmes vaccinées			
Plutôt en accord	51 %	42 %	47 %
Complètement en accord	17 %	7 %	9 %
Total	68 %	49 %	56 %
La vaccination VPH permettra de réduire le nombre d'interventions post-dépistage			
Plutôt en accord	49 %	49 %	49 %
Complètement en accord	32 %	21 %	23 %
Total	81 %	70 %	72 %

Au printemps 2006, une enquête semblable a été conduite auprès de professionnels de santé publique des 18 régions du Québec avant et après une séance de formation sur le VPH^h. Cette étude a indiqué que les connaissances des professionnels étaient insuffisantes, mais que des améliorations considérables pouvaient être réalisées à la suite d'une courte formation. Par exemple, avant la session de formation, 47 % des répondants étaient en accord avec le fait que le VPH soit une cause nécessaire du cancer du col, contre 87 % après la session de formation; 30 % contre 85 % que les condylomes ne sont pas des précurseurs du cancer et 47 % contre 98 % que les VPH 16 et 18 sont responsables de plus de 60 % des cas de cancers du col utérin. La majorité des participants étaient favorables à une stratégie de vaccination universelle des filles avant le début de leur vie sexuelle (91 % avant la formation et 100 % après la formation) et presque tous considéraient que cette stratégie serait bien acceptée par la population et les vaccinés. Les participants croyaient que la majorité des cliniciens allaient recommander les vaccins contre le VPH, si les coûts étaient assumés par l'État. La majorité des professionnels de santé publique recommanderaient la vaccination VPH suivant l'hypothèse d'une réduction d'au moins 50 % des Pap-tests anormaux, des interventions liées au dépistage et des cas de cancers du col grâce à l'immunisation.

^h Duval B., Gilca V., Sauvageau C., Lavoie F., Goggin P., Steben M., 2006. Impact of one day workshop on public health professional's knowledge, attitudes and beliefs on HPV infection, screening and vaccination. Données présentées aux *Journées annuelles de santé publique* 2006.

2.5.3 Priorité d'approbation des programmes d'immunisation en comparaison aux autres programmes

Des données québécoises

Un des objectifs de l'enquête menée auprès des professionnels de santé publique québécois en 2006 était de mesurer les perceptions des professionnels quant à l'utilité de sept nouveaux vaccinsⁱ. Sur une échelle de 1 (fortement en désaccord) à 4 (fortement en accord), les participants étaient invités à exprimer leurs besoins d'information et leurs positions par rapport à l'utilité des sept nouveaux vaccins suivants : RROV, vaccin heptavalent DCaT-Polio-VHB-Hib, VPH, Hépatite A (VHA), méningocoque conjugué ACYW-135, zona et rotavirus. Dans l'ensemble, les vaccins contre les VPH ont été classés par les professionnels de santé publique comme les plus appropriés pour un programme universel d'immunisation et parmi les quatre vaccins les plus sécuritaires et les plus efficaces. Les professionnels croyaient également que les vaccins contre les VPH seraient acceptés par les vaccinés et par la population. Le tableau 14 présente les perceptions des participants avant et après la session de formation.

ⁱ Gilca V., Duval B., Sauvageau C., Lavoie F., Goggin P., Steben M., 2006. Quebec public health professionals' perception of the usefulness of new vaccines for a universal immunization program : pre- and post-workshop result. Soumis pour publication.

Tableau 14 Pourcentage des professionnels de santé publique en accord avec les affirmations suivantes :

	Avant la formation N= 34 En accord ^j	Après la formation N= 41 En accord ^j
<i>Ce vaccin devrait être inclus dans un programme universel d'immunisation</i>		
VPH	100 %	97,6 %
RROV	100 %	97,4 %
DCaT-polio-VHB-Hib	100 %	89,7 %
Hépatite A (VHA)	82,4 %	89,5 %
Zona	63,6 %	82,9 %
Méningocoque ACYW-135	84,4 %	65,8 %
Rotavirus	54,6 %	39,0 %
<i>Ce vaccin est sécuritaire</i>		
Hépatite A (VHA)	82,4 %	97,5 %
RROV	61,8 %	100 %
DCaT-polio-VHB-Hib	67,6 %	97,6 %
VPH	47,1 %	100 %
Méningocoque ACYW-135	73,5 %	95,0 %
Zona	38,2 %	92,7 %
Rotavirus	29,4 %	78,1 %
<i>Ce vaccin est efficace</i>		
RROV	76,5 %	100 %
Hépatite A (VHA)	85,3 %	97,5 %
DCaT-polio-VHB-Hib	76,5 %	97,6 %
VPH	55,9 %	100 %
Méningocoque ACYW-135	70,6 %	95,0 %
Zona	32,4 %	92,7 %
Rotavirus	26,5 %	85,4 %
<i>Ce vaccin sera accepté par le public</i>		
RROV	100 %	100 %
DCaT-polio-VHB-Hib	100 %	97,5 %
Hépatite A (VHA)	91,2 %	94,9 %
VPH	87,9 %	100 %
Méningocoque ACYW-135	91,2 %	85,4 %
Zona	63,6 %	87,8 %
Rotavirus	59,4 %	53,7 %
<i>Ce vaccin sera accepté par les vaccinateurs</i>		
RROV	100 %	100 %
DCaT-polio-VHB-Hib	100 %	100 %
Hépatite A (VHA)	94,1 %	89,7 %
VPH	84,9 %	100 %
Méningocoque ACYW-135	94,1 %	82,9 %
Zona	60,6 %	85,0 %
Rotavirus	53,1 %	51,2 %

^j Les réponses « totalement en accord » et « plutôt en accord » sont regroupées.

2.6 CHAPITRE 6 - FAISABILITÉ DE L'IMPLANTATION D'UN ÉVENTUEL PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH

2.6.1 Impacts sur les programmes d'immunisation et sur le secteur des soins de santé

Jusqu'à maintenant, comme les autres vaccins payants, les individus doivent assumer le coût des vaccins contre les VPH et de leur administration.

Si l'on introduit la vaccination contre les VPH en milieu scolaire en la jumelant aux programmes d'immunisation contre le VHB ou contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos, il faudrait alors envisager l'administration de deux injections lors d'une même visite. Bien que peu probable, une telle situation pourrait entraîner des répercussions négatives sur l'acceptabilité et la faisabilité de la vaccination contre les VPH. Par contre, une vaccination en milieu scolaire permet d'atteindre des bonnes couvertures vaccinales à un moindre coût¹⁷⁴.

Un programme d'immunisation contre les VPH diminuera le nombre de cancers du col utérin, mais n'éradiquera pas la maladie. Le dépistage du cancer du col devra être maintenu puisque l'immunisation avec les vaccins existants ne protégera pas contre tous les types de VPH oncogènes^{83,175} et ne permettra pas de traiter les femmes déjà infectées par un ou des types de VPH inclus dans les vaccins⁸³.

En lien avec l'introduction de la vaccination contre les VPH, des messages concernant l'importance du dépistage devront être envoyés aux femmes. La vaccination et le dépistage doivent demeurer complémentaires dans la prévention du cancer du col¹⁷⁶. Un faux sentiment de sécurité chez les femmes vaccinées risquerait d'entraîner des conséquences négatives sur la prévention du cancer du col utérin.

L'implantation de la vaccination contre les VPH pourrait avoir un impact positif sur le secteur des soins de santé. En lien avec l'augmentation de la couverture vaccinale contre les VPH, les interventions de dépistage du cancer du col utérin pourront être modifiées, par exemple en diminuant la fréquence des interventions ou en initiant le dépistage à un âge plus avancé chez les femmes vaccinées^{130,175,177}. La vaccination diminuera possiblement le taux de consultations pour des coloscopies¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Enfin, la vaccination contre les VPH pourrait avoir un impact positif sur le nombre de consultations pour ITS¹⁸¹.

Des données québécoises

La majorité des cliniciens québécois interrogés ont estimé que la vaccination contre les VPH allait diminuer le nombre d'interventions post-dépistage. Par contre, ces derniers étaient moins nombreux à envisager une diminution de la fréquence des interventions de dépistage ou leur initiation à un âge plus avancé chez les femmes vaccinées (voir Tableau 13, section 2.5.2).

2.6.2 Accessibilité de la population cible/niveau estimé de couverture

Puisque le vaccin est efficace uniquement à des fins préventives, il est préférable de l'administrer avant l'exposition au VPH, soit avant le début de la vie sexuelle⁸³. Bien que devant être interprétés avec prudence, les résultats de différentes enquêtes ont rapporté en moyenne qu'environ 20 % des Canadiens et Canadiennes de 15 ans avaient déjà eu une relation sexuelle^{83,182}. Les tableaux ci-dessous illustrent certains des résultats de deux enquêtes nationales sur la santé sexuelle des adolescents⁸³.

Tableau 15 Comportement sexuel par groupe d'âge des adolescents et adolescentes canadiens, ACSA 2005^k

	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans
Adolescents(es) sexuellement actifs ou l'ayant été dans le passé	7 %	20 %	34 %	45 %

Tableau 16 Âge lors de la première relation sexuelle rapportée par les filles de 15 à 19 ans, cycle 2.1 ESCC 2003^l

	12 ans	13 ans	14 ans
Âge lors de la première relation sexuelle rapportée par les filles de 15 à 19 ans	1,1 %	3,3 %	9,0 %

Un programme de vaccination scolaire demeure une stratégie efficace pour rejoindre les jeunes filles et s'assurer que toutes les doses requises soient administrées¹⁸². La grande majorité des Canadiennes de 14 ans et moins fréquentent l'école à temps plein^m.

2.6.3 Disponibilité des ressources pour le marketing et l'information auprès du public ainsi que pour la communication et la formation des professionnels de la santé

Depuis l'homologation par Santé Canada du vaccin contre les VPH en juillet 2006, beaucoup d'information sur le VPH circule dans les médias de masse. Santé Canada, la Société canadienne du cancer, l'Agence de santé publique du Canada, le Réseau canadien pour la santé des femmes et le ministère de la Santé et des Services sociaux, entre autres, ont rendu disponible en ligne de l'information sur le VPH. Merck Frosst, le fabricant de Gardasil^{CM}, a également créé un site Internet informatif sur le VPH, www.passezlemot.ca.

^k Association canadienne pour la santé des adolescents. *Sexual behaviours and attitudes Canadian teenagers and mothers*. Disponible en ligne à : <http://www.acsa-caah.ca/ang/pdf/misc/research.pdf>

^l Statistique Canada. Division des enquêtes sur la santé. *Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) 2003*. Disponible en ligne à : <http://www.statcan.ca>

^m En 1998-99, 97,1 % des Canadiens âgés entre 7 et 14 ans étaient à plein temps à l'école (Statistique Canada, <http://www.statcan.ca/anglais/freepub/81-229-XIB/0000081-229-XIB.pdf>).

Toutefois, tel que l'ont illustré des études américaines¹⁸³⁻¹⁸⁵, le portrait du VPH et de ses liens avec le cancer du col tracé par les médias est souvent incomplet et pourrait contribuer à désinformer la population.

Des données québécoises

Au Québec, une démarche provinciale d'identification des besoins de formation des professionnels de santé publique, tant sur les nouveaux vaccins que sur la formation de base en immunisation, a été entreprise. Les connaissances générées contribueront à soutenir la mise en œuvre des programmes régionaux d'immunisation par l'implantation de formations en immunisation et le développement d'outils correspondant aux besoins régionaux. Selon les besoins identifiés, des activités de formation pour le personnel des DRSP seront ensuite organisées.

De même, différents projets de recherche ciblant l'organisation des services de vaccination des adultes et des adolescents hors du milieu scolaire sont en démarrageⁿ. Ces projets viseront à documenter autant l'offre et l'accessibilité des services de vaccination que leur demande dans la communauté.

2.7 CHAPITRE 7 - CAPACITÉ D'ÉVALUER LE PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LES VPH

Les programmes universels de vaccination entraînent des coûts importants, touchent des millions de citoyens en bonne santé et comportent un bon nombre d'inconnues. Les récents programmes introduits au Québec contre le méningocoque et le pneumocoque avaient fait l'objet de surveillance préalable pendant plusieurs années. On a introduit des programmes d'évaluation étoffés s'étendant sur une période de 10 ans. Le MSSS finance par ailleurs une étude sur 15 ans pour documenter la durée de la protection conférée par le vaccin contre l'hépatite B chez les préadolescents.

En comparaison, il n'y a eu que très peu de travaux jusqu'à maintenant au Québec et au Canada pour préparer l'évaluation du futur programme d'immunisation contre les VPH. Considérant les coûts évoqués, l'importance et l'impact des inconnues, la complexité scientifique et organisationnelle du programme, cette capacité d'évaluer le programme revêt une très grande importance.

La liste des éléments à compiler dans l'évaluation de ce programme est longue et les coûts nécessaires pour leur recueil sont souvent élevés. Il faudra chercher à utiliser les informations générées ailleurs et qui peuvent être transposées directement au Québec. Par ailleurs, il faudra aussi prioriser les éléments qui peuvent être recueillis plus facilement au

ⁿ Sauvageau, C., Duval, B., *et al.*, 2007. Les services de vaccination offerts à la population adulte dans la région de la Capitale-Nationale : état de la situation et orientations futures, Les services de vaccination offerts à la population adulte : État de la situation et orientations futures dans 4 régions du Québec, Les services de vaccination offerts aux adultes : le point de vue de la population. Direction régionale de santé publique de la Capitale-Nationale, Institut national de santé publique du Québec.

Québec qu'ailleurs en raison de notre expertise ou de circonstances favorisantes. Enfin, il faudra identifier les informations suffisamment spécifiques pour devoir être documentées sur place.

2.7.1 Désirabilité de l'évaluation pour le public, les professionnels de la santé et les décideurs

Comme pour tous les programmes universels d'immunisation, le MSSS insiste pour qu'on lui soumette un plan d'évaluation. Ceci est particulièrement vrai pour la vaccination contre les VPH considérant le grand nombre d'inconnues énumérées dans les chapitres précédents et les coûts très importants du futur programme d'immunisation et des activités de dépistage.

Les connaissances, attitudes et comportements de la population et des professionnels de la santé ont été partiellement documentés au Québec (voir chapitre 5). On a constaté que les connaissances étaient généralement faibles. Les attitudes envers la vaccination étaient généralement favorables mais plusieurs facteurs (coût, accessibilité, etc.) influençaient les intentions. On ignore l'impact qu'aura la vaccination sur la fidélité au dépistage chez les femmes vaccinées. Il faut aussi se préparer à répondre aux réactions négatives des femmes vaccinées qui auront néanmoins des tests de dépistage positifs.

Il sera donc nécessaire de prévoir des études périodiques auprès du public et des professionnels pour mesurer l'évolution des connaissances, les attitudes face au programme qui sera proposé et les comportements de suivi des recommandations pour le dépistage. Les données recueillies à ce sujet ailleurs ne peuvent pas a priori être considérées comme représentatives du Québec. Le Québec a une bonne expertise dans ce domaine qui est bien reconnue au niveau canadien et même international.

2.7.2 Systèmes d'information pour mesurer les couvertures vaccinales et la qualité des services d'immunisation

La vaccination contre les VPH aura probablement lieu à l'école, administrée par le réseau public, et en rattrapage dans les réseaux privés et publics. Il n'existe pas actuellement de registre de vaccination sauf dans les régions de Québec et de l'Estrie. Cependant, le projet *panorama* qui vise à créer un tel registre sera progressivement implanté, commençant probablement en 2008. En attendant, la seule façon de documenter la couverture vaccinale pour le Québec est l'exécution d'enquêtes transversales postales ou téléphoniques.

La couverture vaccinale contre les VPH peut être partiellement suivie dans les régions de la Capitale-Nationale et en Estrie dans la mesure où les vaccinateurs acceptent de faire parvenir l'information aux registres existants.

La vaccination contre les VPH s'adressant aux adolescents et adultes demande des services différents de ceux qui existent pour les nourrissons. Les services de vaccination pour les adultes et les adolescents sont presque inexistantes en-dehors des programmes exécutés en milieu scolaire (hépatite B et rappel dCaT). Ils se limitent à la vaccination dans les cliniques santé-voyage, qui sont un service désassuré, donc payant, et à la vaccination contre l'influenza, qui est une vaccination saisonnière. Au Québec, il n'y a pas de rémunération

spécifique pour l'administration d'un vaccin. Les vaccins qui ne sont pas défrayés par l'État ne font pas l'objet d'un contrôle par la santé publique.

Il n'y a donc pas actuellement au Québec de système de vaccination des adolescents et des adultes. Il n'y a pas non plus de modalités d'évaluation possible. Des projets sont en démarrage dans la région de la Capitale-Nationale, avec perspective d'élargissement à d'autres régions du Québec, pour documenter l'offre de service de vaccinations aux adolescents et adultes, les attentes de la population et des stratégies innovatrices d'offre de services de vaccination (pharmacies, groupes d'infirmières, GMF, etc.). Cette démarche sera utile aussi pour les autres vaccins de l'adulte, homologués ou sur le point de l'être (zona, rappel coqueluche, hépatite, etc.).

2.7.3 Système d'information pour mesurer la réduction des maladies causées par les VPH et les impacts sur le dépistage du cancer du col

Normalement, on évalue l'impact d'un programme de vaccination en mesurant la fréquence des cas, hospitalisations et décès. Dans le cas de la vaccination contre les VPH, on se heurte à deux grands types de problèmes pour mesurer l'atteinte de l'objectif ultime de réduction des cancers du col utérin. Les cancers se produisent après une très longue période de latence. On possède au Québec de bons registres des cancers mais on ne pourra les utiliser avant plusieurs années pour mesurer l'impact de la vaccination. Les essais cliniques ont contourné ce problème en utilisant d'autres mesures d'impact : les lésions de haut grade, les lésions de bas grade, les infections persistantes et l'incidence des infections. Les lésions de haut et bas grade sont identifiées lors des tests de dépistage. Malheureusement, il n'existe pas au Québec de registre centralisé de ces lésions. Il n'existe pas non plus de tests commerciaux pour mesurer spécifiquement la présence d'infection aux VPH qui sont contenus dans les vaccins. Les tests virologiques existants mesurent globalement la présence d'un des VPH cancérigènes, sans préciser le type. L'utilisation de ces tests n'est pas encore généralisée au Québec. On est également intéressé à mesurer l'impact de la vaccination sur les pratiques de dépistage, algorithmes de suivis, fréquence des références en colposcopie, etc. Il n'existe pas actuellement de description des pratiques ou de registre permettant de les documenter. Il n'existe pas non plus de tests sérologiques commerciaux permettant de mesurer la présence d'anticorps contre l'un ou l'autre des VPH. Nous n'avons pas de données au Québec sur la fréquence des condylomes anogénitaux et il n'existe pas de banque de données permettant de la mesurer.

On constate donc que la mesure des impacts sur la maladie et le dépistage sera difficile à réaliser

Des efforts sont en cours pour constituer une ligne de base. On a compilé les données existantes dans le registre du cancer. Des études sont en développement pour documenter la prévalence des VPH dans la population, les pratiques de dépistage et leur coût, ainsi que la fréquence des condylomes, en utilisant possiblement le registre de la RAMQ.

Il faudra élaborer un plan d'évaluation des impacts en précisant les indicateurs prioritaires et en mettant sur pied des mécanismes appropriés pour le recueil des informations. Il faut également envisager l'expérimentation de nouveaux algorithmes de dépistage en réponse à l'introduction de la vaccination. Ceux-ci devraient également faire l'objet d'une évaluation.

2.7.4 Systèmes d'information pour les effets secondaires des vaccins

Comme tout vaccin, il y a lieu de chercher à documenter la fréquence des effets secondaires rares ou spécifiques à un groupe de population (immunocompromis, allergiques, etc.) qui n'ont pas été identifiés dans les essais cliniques. La particularité des vaccins contre les VPH est qu'ils sont administrés principalement à des jeunes femmes en âge de procréer. Les fabricants ont l'intention de créer des registres des femmes enceintes ayant été vaccinées afin de documenter l'impact sur la grossesse.

Les mécanismes habituels de surveillance des manifestations cliniques suivant après une immunisation (ESPRI) pourront également être utilisés pour les vaccins contre les VPH.

2.7.5 Système pour relier les différentes banques de données et concept de zones d'évaluation

Il est possible de relier des banques de données populationnelles au Québec, surtout pour des fins de recherche. L'absence de registre de vaccination et de dépistage au Québec limite beaucoup les possibilités. La venue du système *panorama* pourrait peut-être changer cet état de chose dans le futur. Dans l'immédiat, seules les régions dotées d'un registre de vaccination pourraient envisager de relier ces informations avec les données sur le dépistage recueillies dans les hôpitaux et laboratoires régionaux afin de documenter un certain nombre d'impacts.

Cette difficulté de relier des banques de données existantes, en sus de l'inexistence d'outils spécifiques de documentation des infections causées par les types contenus dans le vaccin, est un handicap sévère à l'évaluation des impacts du programme. Une des hypothèses est de favoriser la création de zones d'évaluation où on pourrait concentrer les activités en créant des banques de données ou en reliant les banques existantes. Après avoir mesuré la situation initiale, on pourrait y réaliser en priorité les études susceptibles de documenter les impacts de la vaccination.

2.7.6 Conclusion du chapitre 7

L'évaluation du programme de vaccination contre les VPH est une entreprise cruciale, mais complexe qui va demander l'établissement d'un plan d'évaluation détaillé et des ressources importantes.

2.8 CHAPITRE 8 - ÉQUITÉ DU NOUVEAU PROGRAMME INCLUANT L'UNIVERSALITÉ, L'ACCESSIBILITÉ ET LA GRATUITÉ DES SERVICES POUR LES GROUPES DE LA POPULATION LES PLUS VULNÉRABLES

Si le coût du vaccin et de son administration doit être assumé par les individus, l'accessibilité à la vaccination contre les VPH est problématique. Actuellement au Canada, des disparités sociales existent dans l'utilisation des services de dépistage^o et le cancer du col touche majoritairement les Canadiennes ayant un faible statut socioéconomique ou habitant dans certaines zones géographiques¹⁸⁶. L'absence d'un programme de vaccination contre les VPH financé par l'État pourra renforcer les inégalités sociales existantes dans la prévention du cancer du col utérin. Un programme d'immunisation en milieu scolaire pourrait permettre de réduire ces inégalités en rejoignant toutes les filles qui vont à l'école, sans égard à leurs caractéristiques socioéconomiques et démographiques. Toutefois, si aucun rattrapage n'est envisagé, un tel programme restera inéquitable pour les adolescentes hors du niveau scolaire visé et pour les femmes de 16 à 26 ans qui ne fréquentent pas le milieu scolaire, mais pour qui les vaccins contre les VPH sont recommandés. Il pourrait également être inéquitable de ne pas offrir la vaccination contre les VPH aux femmes qui résident dans des régions où l'accès aux services de dépistage est limité.

Enfin, plusieurs hommes peuvent se sentir concernés et inquiets à propos du VPH et de ses effets possibles sur leur santé^p. Bien que peu communs, les cancers de l'anus et du pénis sont fréquemment associés aux VPH 16 et 18¹⁸⁷. La vaccination des hommes pourrait également prévenir les condylomes et diminuer la transmission aux femmes des VPH oncogènes contenus dans les vaccins. Si les études cliniques démontrent l'efficacité du vaccin contre les VPH chez les hommes, il pourrait être inéquitable de ne pas offrir la vaccination contre les VPH aux hommes.

2.9 CHAPITRE 9 - CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES, INCLUANT LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET LA PROTECTION DES DONNÉES MÉDICALES CONFIDENTIELLES

Puisque le VPH se transmet par contacts sexuels, il se différencie de plusieurs maladies évitables par l'immunisation telles la rougeole, la rubéole, la méningite, la varicelle ou la coqueluche. Cette différence peut soulever des enjeux éthiques.

Plusieurs de ces dilemmes éthiques concernent le « message moral » que pourrait envoyer la vaccination contre les VPH. L'administration du vaccin contre les VPH contribuera-t-elle à faire la promotion de la sexualité chez les jeunes? Accepter que son enfant reçoive le vaccin représentera-t-il un consentement à ce qu'il ait des relations sexuelles? L'expérience de 1994, avec la vaccination contre l'hépatite B, une infection qui se transmet également par contact sexuel, n'a toutefois pas soulevé de tels enjeux. En effet, bien que des craintes fussent présentes, l'implantation du programme de vaccination contre l'hépatite B chez les enfants en quatrième année du primaire, n'a pas engendré d'opposition majeure par les parents. De plus, les études recensées rapportent qu'entre 6 % et 12 % seulement des

^o <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccsic-dccuac/pdf/cervical-e3.pdf>.

^p <http://www.hpvnews.ashastd.org/article.asp?qid=233&sid=4&>.

parents étaient inquiets de l'impact de la vaccination contre les VPH sur la vie sexuelle de leurs enfants^{155,164,167,188}. Enfin, selon certains éthiciens^{189,190}, la vaccination contre les VPH, contrairement à l'avortement, ne peut être considérée comme un acte moralement mauvais en soi puisque son but à long terme, la prévention d'un cancer, est moralement valable.

D'un point de vue éthique, les fausses attentes à l'égard du vaccin sont également problématiques. Les femmes et les filles intéressées à recevoir le vaccin contre les VPH devront être informées adéquatement quant aux bénéfices et aux limites du vaccin¹⁹¹.

Si pour des raisons épidémiologiques et/ou logistiques, les vaccins contre les VPH sont offerts gratuitement seulement à certains sous-groupes de la population, par exemple les autochtones et les Inuit, il y a alors risque de stigmatisation.

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. De plus, puisque le VPH est une ITS et que le vaccin sera probablement destiné à des jeunes filles, les valeurs personnelles des professionnels de la santé pourront entrer en contradiction avec les recommandations officielles.

Enfin, la nécessité d'obtenir un consentement informé à la vaccination pourra être problématique lors de l'immunisation des adolescentes de moins de 14 ans pour qui le consentement parental sera requis. La situation la plus controversée surviendra si une adolescente de moins de 14 ans souhaite recevoir le vaccin sans avoir la permission de ses parents¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

2.10 CHAPITRE 10 - CONFORMITÉ D'UN ÉVENTUEL PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH AVEC LES PROGRAMMES PLANIFIÉS OU DÉJÀ EXISTANTS DANS D'AUTRES JURIDICTIONS/PAYS

Le vaccin Gardasil^{CM}, produit par Merck Frosst, est homologué dans plus de 60 pays¹⁹².

Aux États-Unis, le 29 juin 2006, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a voté en faveur d'une vaccination de routine avec trois doses de vaccin contre les VPH pour toutes les femmes âgées de 11 et 12 ans. L'ACIP recommande également la vaccination des filles à partir de 9 ans et une vaccination de rattrapage pour les jeunes femmes de 13 à 26 ans⁹.

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. Le vaccin contre les VPH fait dorénavant partie de l'*Australian National Immunisation Program* pour une vaccination de routine des filles de 12 et 13 ans en milieu scolaire. Le gouvernement australien financera également un

⁹ www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060629.htm.

programme de rattrapage sur deux ans à l'école, pour les filles de 13 à 18 ans, et dans les cabinets médicaux, pour les femmes de 18 à 26 ans^r.

En Europe, en septembre 2006, l'*European Medicines Agency* (EMA) a approuvé le vaccin contre les VPH Gardasil^{CM} pour usage clinique chez les femmes de 9 à 26 ans, et ce pour 25 pays de l'Union européenne^s.

Au Canada, le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) a formulé en février 2007 les recommandations quant à l'utilisation du vaccin quadrivalent contre les VPH. Ce vaccin a été approuvé et est maintenant recommandé aux filles de 9 à 13 ans. Le CCNI appuie également la vaccination des jeunes femmes de 14 à 26 ans qui peuvent bénéficier du vaccin même si elles sont déjà actives sexuellement. La vaccination des filles de moins de 9 ans et des femmes enceintes n'est pas recommandée⁷⁹.

^r [http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/content/487014123B6EBBA1CA257234008126EC/\\$File/abb155.pdf](http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/content/487014123B6EBBA1CA257234008126EC/$File/abb155.pdf)

^s <http://www.jci.org/cgi/content/full/116/12/3087>

2.11 CHAPITRE 11 - QUESTIONS DE RECHERCHE

L'acceptabilité de la vaccination contre les VPH :

Les connaissances, attitudes et pratiques (CAP) à l'égard de la vaccination sont représentatives d'un contexte socioculturel et historique particulier et sont appelées à se transformer. En lien avec l'augmentation de l'accessibilité aux vaccins, des enquêtes devront suivre l'évolution et analyser :

- L'acceptabilité de la vaccination, et les valeurs qui s'y rattachent, chez les femmes et les adolescentes;
- Les attitudes des parents québécois à l'égard de la vaccination des adolescentes contre une ITS;
- L'impact de la vaccination contre les VPH sur les CAP des femmes par rapport au dépistage du cancer du col.
- Des outils d'information et des stratégies de promotion de la vaccination contre les VPH efficaces et éthiquement valables, qui ne créeront pas de fausses attentes ou de faux sentiment de sécurité dans la population, devront être développés.

De plus, suite aux recommandations officielles et à l'implantation d'un éventuel programme d'immunisation, des enquêtes devront suivre l'évolution de :

- Des CAP, et les valeurs qui les justifient, des professionnels de la santé;
- Des pratiques de ces derniers par rapport à la vaccination de jeunes adolescentes contre une ITS;
- Des besoins et des préférences des professionnels de la santé québécois quant à des outils de formation et d'information sur le VPH.

L'organisation des services de vaccination contre les VPH :

Les effets de la vaccination contre les VPH sur l'incidence du cancer du col ne seront mesurables que plusieurs années après l'introduction d'un programme d'immunisation. Des études devront établir :

- Les stratégies les plus efficaces combinant la vaccination contre les VPH et les interventions de dépistage du cancer du col et les lignes directrices pour le dépistage chez les femmes immunisées;
- Des stratégies de vaccination contre les VPH efficaces pour les jeunes adultes et les adolescentes hors du milieu scolaire.

RÉFÉRENCES

1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, 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.
2. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518):1247-55.
3. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118(5):2135-45.
4. Jackson Y, Chappuis F, Mezger N, Kanappa K, Loutan L. High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers. *Vaccine* 2007; 25(17):3482-4.
5. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Masse R, Trudeau G, et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3):213-8.
6. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Trudeau G, Massé R, et al. HBs Antibody kinetics five years after booster vaccination with Engerix B. 47th ICAAC. Mc Cormick Place, Chicago, Illinois 2007.
7. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, 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.
8. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S1-6.
9. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
10. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S1-S10.
11. Lehtinen M, Pawlita M, Zumbach K, Lie K, Hakama M, Jellum E, et al. Evaluation of antibody response to human papillomavirus early proteins in women in whom cervical cancer developed 1 to 20 years later. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):48-55.

12. Silins I, Avall-Lundqvist E, Tadesse A, Jansen KU, Stendahl U, Lenner P, et al. Evaluation of antibodies to human papillomavirus as prognostic markers in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2002;85(2):333-8.
13. Ferguson M, Heath A, Johnes S, Pagliusi S, Dillner J. Results of the first WHO international collaborative study on the standardization of the detection of antibodies to human papillomaviruses. *Int J Cancer* 2006;118(6):1508-14.
14. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, 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.
15. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119(11):2677-84.
16. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297(8):813-9.
17. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis* 2006;33(8):502-8.
18. Moore RA, Fornika DJ, Moravan V, Amirabbasi-Biek M, Kollar A, Towers L, et al. HPV type distribution in North America - A population-based study of 5000 British Columbia women. Présentation par affiche. 23rd International Papillomavirus Conference, Prague 2006.
19. 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.
20. 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.
21. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, 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.
22. Brassard P, Steensma C, Coutlee F, Roger M, Kornegay JR, Franco E. Epidemiology of human papillomavirus infection in aboriginal women of Nunavik, Québec. Présentation par affiche. 22nd International Papillomavirus Conference, Vancouver 2005.

23. Young TK, McNicol P, Beauvais J. Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian aboriginal and non-aboriginal women. *Sex Transm Dis* 1997;24(5):293-8.
24. Healey SM. Human papillomavirus infection and cervical dysplasia in Nunavut. Kingston, Ontario: Queen's University; 2000: 86 p.
25. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y, Schlecht NF, Mery LS, Ferenczy A, et al. Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada. *Sex Transm Dis* 2001;28(12):694-700.
26. Healey SM, Aronson K, Mao Y, Franco EL. Human papillomavirus and cervical dysplasia in Nunavut: prelude to a screening strategy. *Int J Circumpolar Health* 2004;63 Suppl 2:199-201.
27. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6(1):21-31.
28. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988;10:122-63.
29. Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36(1):6-10.
30. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645-54.
31. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, 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.
32. Rintala MA, Grenman SE, Jarvenkyla ME, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis* 2005;41(12):1728-33.
33. Cason J, Mant CA. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S52-8.
34. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S42-51.
35. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S52-61.

36. World Health Organization. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix cancer screening: IARC Press 2005.
37. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364(9446):1678-83.
38. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. 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.
39. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, 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.
40. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S26-34.
41. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S11-25.
42. Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003(31):57-65.
43. Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol* 1994;139(8):772-80.
44. Cress RD, Holly EA. Incidence of anal cancer in California: increased incidence among men in San Francisco, 1973-1999. *Prev Med* 2003;36(5):555-60.
45. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *Br Med J* 1993;306(6875):419-22.
46. Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, Pahlman L. Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand* 1989;155(3):191-7.
47. Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(4):451-5.
48. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2005;32(5):314-20.

49. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998;91(6):969-72.
50. Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000;45(8):613-5.
51. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1018-22.
52. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *Br Med J* 2005;331(7526):1183-5.
53. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944-56.
54. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S35-41.
55. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement. Ottawa, ON; 2006.
56. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(12):1386-91.
57. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(1):1-11.
58. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer. Toronto, Canada; 2007.
59. Marrett LD, Frood J, Nishri D, Ugnat AM. Cancer incidence in young adults in Canada: preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can* 2002;23(2):58-64.
60. Louchini R, Goggin P, Steben M. Évolution des cancers ano-génitaux reliés à l'infection au VPH déclarés au Québec. Incidence et survie. Soumis et accepté pour publication.

61. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000;163(5):503-8.
62. Kliewer EV, Demers AA, Elliot L, Brisson M. Twenty year trends (1985-2004) in the incidence and prevalence of anogenital warts in Manitoba, Canada: Preliminary results. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Prague 2006. [Abs]
63. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810-9.
64. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S63-70.
65. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S78-89.
66. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S90-7.
67. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Tests fondés sur la cytologie liquide et sur la détection du papillomavirus dans le dépistage du cancer du col. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2003: Rapport technologique No 40.
68. Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J, Vik SA. Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: findings from the 1996-97 National Population Health Survey (NPHS). *Can J Public Health* 2001;92(2):127-33.
69. Santé Canada. Dépistage du cancer du col utérin au Canada: Rapport de surveillance 1998, [En ligne] <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccsic-dccuac/pdf/cervical-e3.pdf> (page consultée en mai 2007).
70. Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004;101(5 Suppl):1201-13.
71. Statistique Canada et Institut canadien d'information sur la santé. Indicateurs de la santé. Vol 2005, No 1.
72. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287(16):2120-9.

73. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus--related disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):114-20.
74. Comeau P. Debate begins over public funding for HPV vaccine. *CMAJ* 2007;176(7):913-4.
75. Wheeler CM. Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(4):224-35.
76. Boot HJ, Wallenburg I, de Melker HE, Mangen MJ, Gerritsen AA, van der Maas NA, et al. Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine* 2007;25(33):6245-56.
77. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006;116(5):1167-73.
78. Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1344-52.
79. Dobson S, Deeks S, Money D. Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. *CCDR RMTC* 2007;33:32.
80. Stanley M. HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(2):279-93.
81. Stanley M. Prophylactic HPV Vaccines. *J Clin Pathol* 2007;60(9):961-5.
82. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-2):1-24.
83. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. *Can Commun Dis Rep* 2007;33(DCC-2):1-32.
84. Shank-Retzlaff ML, Zhao Q, Anderson C, Hamm M, High K, Nguyen M, et al. Evaluation of the thermal stability of Gardasil. *Hum Vaccin* 2006;2(4):147-54.
85. Campo MS. Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus Res* 2002;89(2):249-61.
86. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(15):1128-37.

87. Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. *J Infect Dis* 1997;176(5):1141-5.
88. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particle based vaccines: cervical cancer and beyond. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1(4):571-81.
89. Ghim S, Newsome J, Bell J, Sundberg JP, Schlegel R, Jenson AB. Spontaneously regressing oral papillomas induce systemic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. *Exp Mol Pathol* 2000;68(3):147-51.
90. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, 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.
91. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(1):110-6.
92. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181(6):1911-9.
93. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff MA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004;22(21-22):2943-52.
94. Huh WK, Kendrick JE, Alvarez RD. New advances in vaccine technology and improved cervical cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2007;109(5):1187-92.
95. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, Tamms GM, Railkar R, Smith JF, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):601-10.
96. Tonks A. HPV vaccine stops cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 2007;335:16-7.
97. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23(5):569-78.
98. Bryan J. HPV Vaccine Facts - Can't See the Forest Through the Trees. *Hum Vaccin* 2007;3(6):e1-e2.
99. Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M, Koutsky LA, Wheeler CM, Perez G, et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(6):792-5.

100. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24(27-28):5571-83.
101. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):930-4.
102. Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Lin CT, Huang SL, et al. Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007;120(9):1999-2006.
103. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2975-82.
104. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459-66.
105. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
106. Group TFIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
107. May J. HPV vaccination - a paradigm shift in public health. *Aust Fam Physician* 2007;36(3):106-11.
108. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.
109. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
110. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination--more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1991-3.
111. Gall SA, Teixeira J, Wheeler CM, Naud P, Harper DM, Franco EL, et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine. *AACR Annual Meeting*. Los Angeles, CA 2007.

112. Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Han R, Kreider JW. Immunization with viruslike particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996;70(2):960-5.
113. Fraser C, Tomassini JE, Xi L, Golm G, Watson M, Giuliano AR, 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.
114. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007;25(29):5399-408.
115. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007;165(7):762-75.
116. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):604-15.
117. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006;3(5):e138.
118. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P, Barnabas R, Dillner J, Paavonen J, et al. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S233-41.
119. Bryan JT. Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts. *Vaccine* 2007;25(16):3001-6.
120. Harper DM. Why am I scared of HPV? *CA Cancer J Clin* 2004;54(5):245-7.
121. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF, et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2004;22(23-24):3004-7.
122. Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: Reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine* 2005:S-21-S-8.
123. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38(3):189-97.

124. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC, et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):854-9.
125. Kaplan KM, Rusche SA, Lakkis HD, Bottenfield G, Guerra FA, Guerrero J, et al. Post-licensure comparative study of unusual high-pitched crying and prolonged crying following COMVAX™ and placebo versus PedvaxHIB™ and RECOMBIVAX HB™ in healthy infants. *Vaccine* 2002;21:181-7.
126. Zepp F, Schuind A, Meyer C, Sängler R, Kaufhold A, Willems P. Safety and reactogenicity of a novel DTPa-HBV-IPV combined vaccine given along with commercial Hib vaccines in comparison with separate concomitant administration of DTPa, Hib, and OPV vaccines in infants. *Pediatrics* 2002;109(4):<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e58>.
127. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schödel F, et al. Immunogenicity and safety of an new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1119-27.
128. De Serres G, Boulianne N, Duval B, Dry P, Rodriguez AM, Mass, R, et al. Résultats préliminaires de l'étude sur l'efficacité du vaccin contre la coqueluche dans les garderies. Colloque provincial des maladies infectieuses. 1994; Montréal, avril 1994.
129. Taira AV. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):1915-23.
130. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290(6):781-9.
131. Hugues R, Charlton J, Latinovic R, Gulliford M. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006;166:1301-4.
132. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):37-48.
133. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J, et al. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer* 2007;96(3):514-8.
134. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):28-41.

135. Marra F, Gunther O, Ogilvie G, Marra CA, Pourbohloul B, Ehlen T, et al. A Dynamic Model Determine Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Boys within Canada [Abs]. *ISSTDR* 2007.
136. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ* 2007;177(5):464-68.
137. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer* 2006;94(9):1253-62.
138. Wilkinson C, Jones JM, McBride J. Anxiety caused by abnormal result of cervical smear test: a controlled trial. *BMJ* 1990;300(6722):440.
139. Bell S, Porter M, Kitchener H, Fraser C, Fisher P, Mann E. Psychological response to cervical screening. *Prev Med* 1995;24(6):610-6.
140. Waller J, McCaffery KJ, Forrest S, Wardle J. Human papillomavirus and cervical cancer: issues for biobehavioral and psychosocial research. *Ann Behav Med* 2004;27(1):68-79.
141. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *Br J Cancer* 2005;92(6):990-4.
142. Kahn JA, Slap GB, Bernstein DI, Kollar LM, Tissot AM, Hillard PA, et al. Psychological, behavioral, and interpersonal impact of human papillomavirus and Pap test results. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14(7):650-9.
143. Conaglen HM, Hughes R, Conaglen JV, Morgan J. A prospective study of the psychological impact on patients of first diagnosis of human papillomavirus. *Int J STD AIDS* 2001;12(10):651-8.
144. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006;82(2):169-74.
145. Friedman AL, Shepeard H. Exploring the knowledge, attitudes, beliefs, and communication preferences of the general public regarding HPV: findings from CDC focus group research and implications for practice. *Health Educ Behav* 2007;34(3):471-85.
146. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics* 2006;117(5):1486-93.

147. Olshen E, Woods ER, Austin SB, Luskin M, Bauchner H. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health* 2005;37(3):248-51.
148. Friedman AL, Sheppard H. Exploring the Knowledge, Attitudes, Beliefs, and Communication Preferences of the General Public Regarding HPV: Findings From CDC Focus Group Research and Implications for Practice. *Health Educ Behav* 2006.
149. Gudmundsdottir T, Tryggvadottir L, Allende M, Mast TC, Briem H, Sigurdsson K. Eligibility and willingness of young Icelandic women to participate in a HPV vaccination trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(4):345-50.
150. Hoover DR, Carfioli B, Moench EA. Attitudes of adolescent/young adult women toward human papillomavirus vaccination and clinical trials. *Health Care Women Int* 2000;21(5):375-91.
151. Giles M, Garland S. A study of women's knowledge regarding human papillomavirus infection, cervical cancer and human papillomavirus vaccines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(4):311-5.
152. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine* 2006;24(16):3087-94.
153. Lenselink CH, Gerrits MM, Melchers WJ, Massuger LF, van Hamont D, Bekkers RL. Parental acceptance of Human Papillomavirus vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;in press.
154. Tiro JA, Meissner HI, Kobrin S, Chollette V. What Do Women in the U.S. Know about Human Papillomavirus and Cervical Cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(2):288-94.
155. Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Soc Sci Med* 2004;58(7):1405-13.
156. Zimet GD, Mays RM, Winston Y, Kee R, Dickes J, Su L. Acceptability of Human Papillomavirus Immunization. *J. of Women's health & Gender-based medicine* 2000;9(1):47-50.
157. Kahn JA, Rosenthal SL, Hamann T, Bernstein DI. Attitudes about human papillomavirus vaccine in young women. *Int J STD AIDS* 2003;14(5):300-6.
158. Gerend MA, Lee SC, Shepherd JE. Predictors of Human Papillomavirus Vaccination Acceptability Among Underserved Women. *Sex Transm Dis* 2006.
159. Slomovitz BM, Sun CC, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM, Pearson HC, et al. Are women ready for the HPV vaccine? *Gynecol Oncol* 2006;103(1):151-4.

160. Crosby R, Schoenberg N, Hopenhayn C, Moore G, Melhan W. Correlates of intent to be vaccinated against human papillomavirus: an exploratory study of college-aged women. *Sex Health* 2007;4(1):71-3.
161. Woodhall SC, Lehtinen M, Verho T, Huhtala H, Hokkanen M, Kosunen E. Anticipated acceptance of HPV vaccination at the baseline of implementation: a survey of parental and adolescent knowledge and attitudes in Finland. *J Adolesc Health* 2007;40(5):466-9.
162. Ferris DG, Waller JL, Owen A, Smith J. Midadult women's attitudes about receiving the prophylactic human Papillomavirus vaccine. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2007;11(3):166-72.
163. Gerend MA, Lee SC, Shepherd JE. Predictors of human papillomavirus vaccination acceptability among underserved women. *Sex Transm Dis* 2007;34(7):468-71.
164. Davis K, Dickman E, Ferris D, Dias J. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10 to 15 year old adolescents. *Journal of lower genital tract disease* 2004;8(3):188-94.
165. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Mothers' attitudes towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: a qualitative study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1257-61.
166. Boehner CW, Howe SR, Bernstein DI, Rosenthal SL. Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students. *Sex Transm Dis* 2003;30(10):774-8.
167. Constantine NA, Jerman P. Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis. *J Adolesc Health* 2007;40(2):108-15.
168. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination. *Vaccine* 2007;25(11):1945-52.
169. Zimet GD, Perkins SM, Sturm LA, Bair RM, Juliar BE, Mays RM. Predictors of STI vaccine acceptability among parents and their adolescent children. *J Adolesc Health* 2005;37(3):179-86.
170. Kahn JA, Zimet GD, Bernstein DI, Riedesel JM, 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.
171. Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD, Bernstein DI, Huang B, Lan D, et al. Attitudes about Human Papillomavirus Vaccine among Family Physicians. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005:391-8.

172. Raley JC, Followwill KA, Zimet GD, Ault KA. Gynecologists' attitudes regarding human papilloma virus vaccination: a survey of Fellows of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12(3-4):127-33.
173. Mays RM, Zimet GD. Recommending STI vaccination to parents of adolescents: the attitudes of nurse practitioners. *Sex Transm Dis* 2004;31(7):428-32.
174. Guay M, Clouâtre A-M, Blackburn M, Baron G, De Wals P, Roy C, et al. Effectiveness and cost comparison of two strategies for hepatitis B vaccination of schoolchildren. *Can J Public Health* 2003;94(1):64-7.
175. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S251-61.
176. Broutet N, Huntington D, Cutts F, Hall P. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. Switzerland: World Health Organization; 2006: 21.
177. Monsonégo J. Prévention du cancer du col utérin: enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 2006;34:189-201.
178. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S171-7.
179. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. Cervical cancer screening: from the papanicolaou smear to the vaccine era. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):224-30.
180. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):21-4.
181. Dempsey AF, Koutsky LA, Golden M. Potential Impact of Human Papillomavirus Vaccines on Public STD Clinic Workloads and on Opportunities to Diagnose and Treat Other Sexually Transmitted Diseases. *Sex Transm Dis* 2007;34(7):503-7.
182. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: Challenges for public health and implications for screening. *Vaccine* 2007;25(16):3007-13.
183. Anhang R, Wright TC, Jr., Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004;100(2):315-20.
184. Anhang R, Stryker JE, Wright TC, Jr., Goldie SJ. News media coverage of human papillomavirus. *Cancer* 2004;100(2):308-14.
185. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA Cancer J Clin* 2004;54(5):248-59.

186. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003;105(5):687-91.
187. Geipert N. Vaccinating men for HPV: new strategy for preventing cervical cancer in women? *J Natl Cancer Inst* 2005;97(9):630-1.
188. Zimet GD. Improving adolescent health: focus on HPV vaccine acceptance. *J Adolesc Health* 2005;37(6 Suppl):S17-23.
189. Lo B. HPV vaccine and adolescents' sexual activity. *Bmj* 2006;332(7550):1106-7.
190. Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine* 2006;24(22):4812-20.
191. de Melo-Martin I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. *Oncologist* 2006;11(4):393-6.
192. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries--key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007;356(19):1908-10.

