



information



formation



recherche



coopération
internationale

AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC : LES VACCINS CONTRE LE VIRUS DU
PAPILLOME HUMAIN

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC : LES VACCINS CONTRE LE VIRUS DU
PAPILLOME HUMAIN

DIRECTION DES RISQUES BIOLOGIQUES,
ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

FÉVRIER 2008

RÉDACTEURS

Bernard Duval, DRBEO, INSPQ
Vladimir Gilca, DRBEO, INSPQ
Chantal Sauvageau, DRBEO, INSPQ

AUTEURS :

MEMBRES DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du CHUQ-CHUL
Nicole Boulianne, DRBEO, INSPQ
Carl Cummings, Association des pédiatres du Québec
Gaston De Serres, DRBEO, INSPQ
Philippe De Wals, DRBEO, INSPQ
Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec
Bernard Duval, DRBEO, INSPQ
Charles Frenette, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal
Maryse Guay, Direction de la santé publique de la Montérégie
Fernand Guillemette, Direction de la santé publique de la Mauricie et du Centre-du-Québec
Pierre Harvey, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec
Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux
Philippe Ovetchkine, Service des maladies infectieuses, CHU Sainte-Justine
Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfant
Louis Valiquette, Département de microbiologie et infectiologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

AVEC LA CONSULTATION DES MEMBRES DU GROUPE VPH SUIVANTS :

Ève Dubé, DRBEO, INSPQ
Marc Dionne, DRBEO, INSPQ
Evelyne Fleury, DRBEO, INSPQ
Eliane Franco, Université McGill, Département d'Oncologie
Patricia Goggin, DRBEO, INSPQ
France Lavoie, Unité de recherche en santé publique du CHUL
Marie-Hélène Mayrand, Hôpital Saint-Luc du CHUM
Marc Steben, DRBEO, INSPQ

SECRÉTARIAT

Marie-France Richard, DRBEO, INSPQ

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 – 2^e TRIMESTRE 2008
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN-13 : 978-2-550-53467-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2008)

CONTEXTE

En septembre 2007, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec annonçait l'implantation d'un programme de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) pour l'automne 2008.

Le Comité sur immunisation du Québec (CIQ) a déposé en octobre 2007 le rapport « Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec »¹. Au moment de la rédaction du rapport, seul le vaccin Gardasil était homologué au Canada. Ce rapport ne faisait pas la comparaison directe entre les vaccins Gardasil et Cervarix.

Compte tenu de l'homologation probable du vaccin Cervarix, la Direction générale de la santé publique du MSSS a demandé le 19 décembre 2007 à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de produire un avis sur la question suivante : « Est-ce que les deux vaccins contre le VPH sont considérés équivalents pour l'atteinte du but énoncé pour le programme d'immunisation, soit de réduire l'incidence et la mortalité entraînées par le cancer du col utérin? ».

La comparaison adéquate entre le Gardasil et le Cervarix pose un problème inhabituel. Les deux vaccins cherchent à prévenir les infections par les génotypes 16 et 18 de VPH, qui sont les deux génotypes les plus souvent associés aux cancers ano-génitaux, dont le cancer du col utérin. Au niveau mondial, le génotype 16 serait associé à 55 % des cancers du col utérin, et le génotype 18 à 16 % de ces cancers². Les proportions exactes pour le Québec ou le Canada n'ont pas été établies. Cependant, le Gardasil contient aussi les VPH 6 et 11, qui sont associés principalement à des maladies non cancéreuses, comme les condylomes ano-génitaux et la papillomatose respiratoire récidivante (PRR). Bien que moins prioritaires comme cibles d'intervention, ces maladies contribuent à alourdir le fardeau des maladies associées aux VPH.

Les deux vaccins ne peuvent donc pas être considérés comme équivalents.

La prévention des cancers étant une priorité de santé publique supérieure à la prévention des maladies non cancéreuses, les informations utiles à la prise de décision qui sont disponibles dans la littérature scientifique sont beaucoup plus nombreuses pour les cancers. Pour la même raison, la démarche de prise de décision pour les programmes de vaccination où l'on documente systématiquement les 13 composantes du modèle Erickson-De Wals³ n'a pas encore été menée pour les maladies non cancéreuses associées aux VPH. Ce n'est pas l'objet de cet avis de faire une telle analyse. Cependant, un très court regard sur le fardeau et la prévention des maladies reliées au VPH 6 et 11 est présenté dans la section 3 de cet avis.

Cet avis cherche d'abord à comparer la performance des deux vaccins. Cependant, afin de protéger une plus grande proportion de la population, le coût des vaccins est également un facteur important. L'expérience québécoise nous a montré que la disponibilité d'au moins deux vaccins pour le même programme, a permis de réduire le coût des vaccins, et par le fait même, de vacciner et de protéger un plus grand nombre de personnes.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	IV
1 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS ET RÉSULTATS CLÉS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III.....	1
2 PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTÉRIN.....	3
2.1 Immunogénicité.....	3
2.2 Efficacité	3
2.3 Durée de l'immunité	5
3 PRÉVENTION DES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH 6 ET 11.....	7
3.1 Immunogénicité.....	7
3.2 Efficacité	7
3.3 Durée de l'immunité	8
4 INNOCUITÉ	9
5 COADMINISTRATION AVEC D'AUTRES VACCINS.....	10
6 COÛT-EFFICACITÉ	11
CONCLUSION	12
BIBLIOGRAPHIE.....	13

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Les résultats clés des essais cliniques de phase III avec les vaccins VPH*	2
Tableau 2	La proportion des femmes séropositives après la vaccination avec Gardasil et Cervarix	5
Tableau 3	Les ratios TMG 51-60 mois après l'administration du vaccin Gardasil ou Cervarix/TMG après une infection naturelle	6
Tableau 4	La proportion de sujets vaccinés avec le vaccin Gardasil qui avaient des titres détectables contre le VPH 6 et VPH 11	8

1 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS ET RÉSULTATS CLÉS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III

Les deux vaccins contre le virus du papillome humain 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. Ces vaccins ne contiennent aucun produit biologique vivant ou ADN, qui serait infectieux et qui pourrait se reproduire⁴⁻⁶. Ils ne contiennent ni agent préservateur, ni antibiotique. Les deux produits sont des vaccins prophylactiques et n'ont pas démontré d'effet thérapeutique⁴.

La composition des deux vaccins est différente :

- Le Gardasil^{MC} est un vaccin quadrivalent qui contient des PPV L1 de deux virus à haut risque pour les cancers (40µg VPH 16 et 20µg VPH 18) et des PPV L1 de deux virus à bas risque (20µg VPH 6 et 40µg VPH 11). Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225µg/per dose) est l'adjuvant utilisé dans le vaccin Gardasil^{MC};
- Le Cervarix^{MC} est un vaccin bivalent qui contient des PPV L1 de deux virus à haut risque pour les cancers (20µg VPH 16 et 20µg VPH 18). L'aluminium hydroxide 50µg combiné à 20µg 3-deacylated monophosphoryl lipid A (AS04) est le nouvel adjuvant utilisé dans le vaccin Cervarix^{MC}¹.

Le tableau 1 présente les résultats des essais cliniques de phase III disponibles avant septembre 2007⁷.

Tableau 1 Les résultats clés des essais cliniques de phase III avec les vaccins VPH*

Vaccin	Gardasil	Cervarix
Durée du suivi	36 mois (avancé)	15 mois (intérim)
Type des VPH inclus	6, 11, 16, 18	16, 18
Efficacité VPH 16 ou VPH18 CIN2+	Démontrée	Démontrée
Efficacité VPH 16 CIN 2+	Démontrée	Démontrée
Efficacité VPH 18 CIN 2+	Démontrée	Non rapportée encore ^a
Efficacité VPH 16 ou 18 CIN 2	Démontrée	Démontrée
Efficacité VPH 16 ou 18 CIN 3	Démontrée	Non rapportée encore ^a
Efficacité thérapeutique	Aucune	Aucune
Efficacité contre VIN2/3	Démontrée	Non rapportée encore
Efficacité contre VAIN2/3	Démontrée	Non rapportée encore
Efficacité contre les condylomes ano-génitaux	Démontrée	Non ciblée
Sécurité après un suivi de six ans	Sécuritaire ^b	Sécuritaire ^c
Protection croisée (infections persistantes aux VPH)	6 mois	12 mois
Protection croisée (lésions)	Rapportée	Non rapportée encore
Durée de la protection ^d	5-6 ans	5-6 ans
Immunogénicité chez les préadolescents	Démontrée	Démontrée
Immunogénicité chez les femmes plus âgées	Démontrée	Démontrée
Mémoire immunitaire six ans après la vaccination	Démontrée	Non rapportée encore ^e
<p>^a démontrée dans l'analyse combinée des résultats des études de phase II et III. ^b dans l'évaluation post homologation. ^c dans les études cliniques. ^d correspond à la durée des essais cliniques en 2007. ^e non pertinent, car tous les sujets avaient des anticorps détectables (note ajoutée). <i>CIN</i> : cervical intraepithelial neoplasia. <i>VIN</i> : vulval intraepithelial neoplasia. <i>VAIN</i> : vaginal intraepithelial neoplasia.</p>		

* Gracieuseté de Dr. Xavier Bosch, Epidemiology and Cancer Registry Unit, IDIBELL, – Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain.

2 PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTÉRIN

2.1 IMMUNOGÉNÉICITÉ

Il n'y a pas de standards pour la sérologie VPH⁸ et chacun des deux manufacturiers des vaccins a développé ses propres tests sérologiques. Par conséquent, la comparaison directe 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. Considérant que les titres dans les sérums de référence ne sont pas identiques, on ne peut pas tirer de conclusions directes concernant l'immunogénéicité relative de différents génotypes inclus dans le même vaccin. Cette différence possible entre les sérums de référence limite aussi la comparaison directe entre les vaccins à l'aide des ratios des titres moyens géométriques (TMGs) chez les personnes vaccinées et ceux observés après une infection naturelle.

Nonobstant cette mise en garde par rapport à l'interprétation des différences, les deux vaccins contenant des PPV L1 se sont avérés immunogènes dans différents groupes de population. Lors des essais cliniques, les sujets ayant reçu des vaccins VPH ont produit des titres d'anticorps beaucoup plus élevés que les titres observés après les infections naturelles^{4, 9-12}.

Le nouvel adjuvant utilisé dans le vaccin Cervarix augmente de 2.2-5.2 fois les cellules mémoire en comparaison avec la formulation contenant les sels d'aluminium¹³.

Les résultats existants semblent montrer une équivalence entre les deux vaccins pour la composante VPH 16. Par contre, les résultats sont différents pour la composante VPH 18 : le ratio TMG VPH 18 chez les personnes vaccinées/TMG après une infection naturelle était 4.3 fois plus élevé un mois après l'administration du vaccin Cervarix^{14, 15}, par rapport au Gardasil. On ignore s'il est nécessaire d'avoir des titres si élevés pour assurer l'efficacité clinique. De plus, la proportion de sujets vaccinés ayant de faibles titres n'a pas été publiée pour aucun des deux vaccins.

Conclusion : L'immunogénéicité des deux vaccins est équivalente pour la composante VPH 16, mais la composante VPH 18 semble être plus immunogène dans le vaccin Cervarix. L'importance clinique de cette différence reste inconnue.

2.2 EFFICACITÉ

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

Les critères principaux utilisés pour déterminer l'efficacité des vaccins VPH sont :

- l'incidence des infections persistantes;
- l'incidence des CIN2, CIN3 et adénocarcinomes *in situ*.

De plus, pour le vaccin Gardasil^{MC}, deux autres indicateurs ont été mesurés, soit l'impact sur :

- l'incidence des condylomes acuminés (décrite dans la section 3);
- l'incidence sur les états précurseurs du cancer de la vulve ou du vagin.

L'efficacité des deux vaccins a été étudiée dans des essais cliniques auxquels plus de 50 000 femmes ont participé. L'évaluation de l'efficacité a été effectuée très différemment selon le vaccin. Les critères d'inclusion des sujets dans les essais cliniques, les critères utilisés pour définir une infection persistante, les tests utilisés et leur fréquence, la façon d'interpréter et de présenter les résultats, ainsi que les intervalles entre la vaccination et les analyses effectuées sont différents pour les deux vaccins.

Une réduction de plus de 90 % des infections persistantes et de presque 100 % du nombre des lésions de haut grade du col utérin dues aux types de VPH inclus dans les deux vaccins a été observée durant 5 à 5,5 ans après la vaccination^{10, 11, 19-21}. L'efficacité très élevée des deux vaccins et le faible nombre de dysplasies de haut grade dues aux génotypes des virus inclus dans le vaccin parmi les femmes naïves vaccinées (séronégatives pour les génotypes 16 et 18 au début de la vaccination) nous empêchent de tirer des conclusions au regard d'une différence dans l'efficacité des deux vaccins contre les précurseurs du cancer reliés aux VPH 16 et 18.

Des résultats sur la protection croisée contre les types de virus génétiquement proche des VPH 16 et 18 ont été rapportés pour les deux vaccins.

Le vaccin Gardasil montre une efficacité à court terme pour la prévention des états précurseurs des cancers de la vulve et du vagin associés aux génotypes 16 et 18 chez les femmes séronégatives à ces deux types avant la vaccination. Ces indicateurs n'ont pas été mesurés avec le vaccin Cervarix, mais on ne s'attend pas qu'ils soient inférieurs.

Conclusion : Les deux vaccins sont efficaces contre les infections persistantes et les précurseurs du cancer du col utérin dus aux VPH 16 et 18. Les données à court terme (5-6 ans) ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer la présence d'une différence dans l'efficacité clinique des deux vaccins.

2.3 DURÉE DE L'IMMUNITÉ

La durée de l'immunité est l'élément crucial pour la prévention du cancer du col utérin²², car en vaccinant prioritairement les jeunes, on veut les protéger pour plusieurs décennies, voir toute leur vie.

Suite à la culmination des titres d'anticorps un mois après la dernière dose, pour les deux vaccins, on constate un déclin marqué jusqu'aux mois 18-24, suite à quoi les titres se stabilisent pour une période d'au moins 60-64 mois^{20, 23, 24}. En général, le plateau observé cinq ans après la vaccination est plus élevé que les titres observés chez les femmes qui ont fait une infection naturelle, mais des différences importantes ont été observées dans la dynamique des anticorps contre les génotypes des virus inclus dans les deux vaccins (Tableau 2).

Tableau 2 La proportion des femmes séropositives après la vaccination avec Gardasil et Cervarix

Vaccin	Après 18 mois		Après 33-38 mois		Après 51-60 mois*	
	VPH 16	VPH 18	VPH 16	VPH 18	VPH 16	VPH 18
Gardasil ^{†19, 20}	100 %	86 %	100 %	76 %	98.8 %	65 %
Cervarix ^{‡23}	100 %	99,7 %	99 %	99 %	100 %	100 %

*51-53 mois pour Cervarix; 60 mois pour Gardasil; † avec le test Luminex; ‡ avec le test ELISA

Ces données montrent qu'à court terme les deux vaccins assurent une bonne persistance des anticorps contre le VPH 16. Par contre, pour chaque 2-3 ans après la vaccination, on voit une diminution d'environ 10-15 % dans la séropositivité pour le VPH 18 chez les femmes vaccinées avec Gardasil.

L'absence d'anticorps mesurables n'est pas synonyme de perte de protection, car la majorité des sujets ont une mémoire immunitaire. Dans l'étude d'Olsson, la majorité des femmes ont montré une mémoire immunitaire. Cependant, cinq ans après la vaccination avec Gardasil, une femme séronégative sur 30 n'a pas répondu à une dose de rappel²⁰, ce qui devrait être interprété comme une perte de la mémoire immunitaire. Il s'agit de nombres trop petits pour pouvoir tirer une conclusion ferme. Il faudra toutefois porter une attention particulière à la durée de la protection.

La comparaison des ratios des TMG observés 4,5 et 5 ans après la vaccination/TMG après une infection naturelle montre aussi une différence entre les deux vaccins (Tableau 3).

Tableau 3 Les ratios TMG 51-60 mois après l'administration du vaccin Gardasil ou Cervarix/TMG après une infection naturelle

Vaccin	VPH 16	VPH 18
Gardasil 60 mois après la vaccination ^{† 20}	≈16	≈1,3
Cervarix 51-53 mois après la vaccination ^{‡ 23}	≈17	≈14

[†]avec le test Luminex; [‡]avec le test ELISA

Les ratios TMGs après la vaccination/TMGs après une infection naturelle restent assez élevés après l'administration des deux vaccins pour le VPH 16. Par contre, pour le VPH 18, ce ratio est de 14 après la vaccination avec le Cervarix et moins de 2 après la vaccination avec le Gardasil.

Pour plusieurs vaccins, il est connu que l'ajout de composantes additionnelles à un même vaccin diminue la réponse à certains antigènes²⁵⁻²⁸. Une diminution de la réponse immunitaire pour un ou plusieurs antigènes peut être due à une liaison différente entre l'adjuvant et chacun des antigènes inclus dans le vaccin²⁷.

Parce qu'il sera difficile de mesurer la durée de la protection en terme d'efficacité clinique en raison des caractéristiques de la maladie (relative rareté, longue induction, etc.) l'immunogénicité restera probablement, au moins à moyen terme, la seule façon de comparer les deux vaccins. L'évaluation du programme devra en tenir compte toute particulièrement.

Conclusion : Cinq ans après la vaccination, la persistance des anticorps contre le VPH 16 est équivalente pour les deux vaccins. Par contre, on observe une différence importante dans la proportion des femmes avec des titres détectables contre le VPH 18 : 99-100 % après la vaccination avec Cervarix et 65-86 % après la vaccination avec Gardasil. L'importance clinique à long terme de cette différence reste inconnue.

3 PRÉVENTION DES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH 6 ET 11

Les maladies associées aux VPH 6 et 11 comprennent surtout les condylomes et la papillomatose respiratoire récidivante.

Les condylomes ano-génitaux sont relativement fréquents et de nature habituellement bénigne²⁹. Ils peuvent toutefois causer beaucoup d'anxiété et d'inconfort. De nombreuses visites médicales peuvent être nécessaires pour les éradiquer³⁰. Le fardeau de cette maladie est donc surtout relié à la morbidité psychosociale et à la consommation de services pour les résultats anormaux de Pap tests et le traitement des lésions. L'incidence annuelle est de l'ordre de 0,1-0,2 % selon une estimation faite au Manitoba. L'incidence est maximale au début de la vingtaine et est plus élevée chez les hommes que chez les femmes³¹. Les données d'incidence au Québec sont très limitées.

La papillomatose respiratoire récidivante (PRR) peut affecter les jeunes enfants ou les adultes. Bien qu'il s'agisse d'une maladie peu fréquente et rarement mortelle, elle peut nécessiter des interventions répétées et entraîner une morbidité importante³². Dans un hôpital pédiatrique de Toronto, spécialisé dans le traitement de PRR, on a recensé en 10 ans quelque 67 jeunes enfants atteints, ayant nécessité 926 interventions³³.

3.1 IMMUNOGÉNÉICITÉ

Les composantes VPH 6 et 11 du vaccin Gardasil se sont montrées très immunogènes. Un mois après la vaccination, 100 % des sujets vaccinés avaient séroconverti pour les deux génotypes. Les TMGs observés chez les sujets vaccinés étaient environ 10 fois plus élevés que les TMGs observés après une infection naturelle^{19, 34}.

Conclusion : L'administration du vaccin Gardasil induit une très bonne production d'anticorps contre le VPH 6 et VPH 11.

3.2 EFFICACITÉ

L'efficacité du vaccin Gardasil contre les condylomes est démontrée pour au moins cinq ans après la vaccination³⁵. Dans les études cliniques, l'efficacité du vaccin a dépassé 90 %^{19, 35}.

L'efficacité du vaccin sur la PRR n'a pas été évaluée, mais il est plausible que la diminution des condylomes se traduise ultérieurement par une diminution des cas de la forme juvénile de la PRR, puisque l'infection serait transmise principalement de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement.

Conclusion : Le vaccin Gardasil est très efficace contre les condylomes reliés aux VPH 6 et VPH 11 pour au moins cinq ans.

3.3 DURÉE DE L'IMMUNITÉ

La durée de l'immunité n'est pas connue. Comme pour les autres vaccins, les TMGs diminuent avec le temps. Cinq ans après la vaccination, les TMGs sont assez proches des titres observés après une infection naturelle. La proportion de sujets vaccinés qui ont des titres détectables aux différents moments dans le temps sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 La proportion de sujets vaccinés avec le vaccin Gardasil qui avaient des titres détectables contre le VPH 6 et VPH 11

Vaccin	Après 18 mois		Après 36 mois		Après 51-60 mois*	
	VPH 6	VPH 11	VPH 6	VPH 11	VPH 6	VPH 11
Gardasil ^{19 20}	98 %	98 %	94 %	96 %	90 %	91 %

Cinq ans après la vaccination, environ 10 % de sujets vaccinés n'avaient pas de titres détectables contre les génotypes 6 et 11. Parmi les sujets séronégatifs qui ont reçu une dose de rappel, 75 % (6/8) et 86 % (6/7) ont séroconverti respectivement pour le VPH 6 et le VPH 11²⁰.

Conclusion : La grande majorité des sujets vaccinés avec Gardasil ont des anticorps détectables cinq ans après la vaccination contre les types 6 et 11. La diminution des titres d'anticorps au-dessous du niveau détectable et la non-réponse à une dose de rappel chez une proportion, même modeste, des sujets vaccinés cinq ans auparavant impose un suivi immunologique et clinique à long terme si le vaccin Gardasil est choisi. Une ou plusieurs doses de rappel devraient être données si les femmes vaccinées perdent leur protection avec le temps.

4 INNOCUITÉ

Dans les essais cliniques de phase II et III, les deux vaccins se sont montrés sécuritaires et généralement bien tolérés^{10, 15, 20, 36, 37}. La proportion de sujets avec des réactions locales après l'administration du vaccin Gardasil ou Cervarix était de 6-25 % plus élevée en comparaison avec les groupes placebo. L'effet secondaire le plus commun après la vaccination était la réaction locale de courte durée au lieu d'injection (71-93 %). La fréquence d'effets secondaires systémiques dans les groupes vaccinés et placebo était semblable. L'effet secondaire systémique le plus souvent rapporté était le mal de tête transitoire (33-62 %). La proportion des vaccinés qui ont rapporté une réaction locale ou générale après la deuxième et troisième dose était légèrement inférieure à celle observée après la première dose. Les filles de 10-15 ans ont rapporté moins de réactions locales en comparaison avec les femmes de 16-23 ans. Par contre, les plus jeunes ont rapporté plus souvent une fièvre de $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ³⁷. Les deux vaccins VPH ne sont pas recommandés durant la grossesse et sont contre-indiqués chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à l'une des composantes du vaccin³⁸⁻⁴⁰.

Toutefois, il faut mentionner que le vaccin Cervarix contient un adjuvant relativement nouveau et un risque théorique d'effets secondaires rares ou à long terme plus élevé qu'avec le Gardasil qui utilise un adjuvant conventionnel utilisé depuis longtemps dans plusieurs vaccins.

Le nombre de filles de 9-10 ans vaccinées avec les vaccins VPH demeure relativement faible et un suivi de l'innocuité des vaccins, particulièrement dans ce groupe d'âge, s'impose.

Conclusion : Les deux vaccins ont un profil d'innocuité acceptable. Un suivi plus serré des effets secondaires rares ou inattendus devrait être mis en place si le vaccin Cervarix est retenu.

5 COADMINISTRATION AVEC D'AUTRES VACCINS

Bien que généralement les vaccins recombinants n'interagissent pas ou interagissent très peu avec d'autres vaccins⁴¹⁻⁴³, on dispose de peu de données sur l'administration simultanée des vaccins VPH avec d'autres vaccins. De plus, même si on ne s'attend pas à une augmentation d'effets secondaires avec un calendrier allongé (0, 6, 60 mois)²⁰ ou avec la coadministration des vaccins VPH et Twinrix ou VPH et Boostrix, un suivi à long terme sera nécessaire¹.

L'énoncé du CCNI sur le vaccin Gardasil mentionne que « l'administration du vaccin Gardasil et du vaccin contre l'hépatite B pour les trois doses ne diminue pas la réponse à d'autres vaccins, ni les TMG »⁶. Cependant, dans une étude publiée en 2008 sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin Gardasil coadministré avec le vaccin Recombivax, une diminution de 33 % des TMG d'anti-HBs a été observée dans le groupe où les deux vaccins ont été coadministrés (534,9 versus 792,5 MUI/ml)³⁴. Le taux de séroconversion était par contre très élevé pour toutes les composantes.

L'importance clinique de cette diminution des titres d'anti-HBs n'est pas connue et une évaluation post-marketing s'impose si la coadministration du vaccin VPH avec un autre vaccin est retenue.

À notre connaissance, il n'y a pas de données publiées sur la coadministration du vaccin Cervarix avec des vaccins contre l'hépatite B, mais au moins quatre études sur la coadministration du vaccin Cervarix avec Engerix-B, Boostrix-IPV, Boostrix/Menactra et Twinrix sont en cours (www.clinicaltrials.gov : NCT00534638; NCT00426361; NCT00369824; NCT00578227). D'autres études avec Gardasil et DCaT-IPV ou DCaT-Meningo sont en cours également (NCT00337428; NCT00325130).

Conclusion : On ne s'attend pas à une interaction importante dans le cas de la coadministration des vaccins VPH avec d'autres vaccins. Un suivi des résultats des études en cours et à venir sur la coadministration des vaccins VPH avec d'autres vaccins est nécessaire.

6 COÛT-EFFICACITÉ

Le coût-efficacité de la vaccination contre le VPH a été estimé en utilisant au moins trois types différents de modèles mathématiques : de cohorte, dynamique, et hybride. Des hypothèses très différentes ont été incluses dans les calculs. Le coût par QALY (Quality Adjusted Life Year ou Année de vie ajustée pour la qualité) variait de 4 000 \$ US à 4 863 000 \$ US⁴⁴. Cependant, dans les modèles hybrides et dynamiques, où le risque de sous-estimation de l'impact positif de la vaccination est moindre, la variation des ratios coût-efficacité était moins importante. Dans la plupart de ces modélisations, le coût par QALY restait au-dessous de 50 000 \$ si la vaccination des filles seulement était considérée^{1, 45}.

Dans une modélisation basée sur des données canadiennes⁴⁶ de vaccination des filles de 12 ans (efficacité = 95 %, protection à vie, coût de vaccination = 400 \$ CA), le coût par QALY gagnée était de 31 000 \$ (80 % ICr* 15 000-55 000 \$) et 21 000 \$ (80 % ICr 11 000-33 000 \$) avec le vaccin Cervarix^{MC} et Gardasil^{MC}, respectivement. Le coût était très sensible à l'âge à la vaccination, à la durée de la protection, au coût du vaccin et aux QALY perdues à cause des condylomes anogénitaux. Les auteurs ont conclu que la vaccination des adolescentes contre le VPH semble être coût efficace et que le bénéfice principal de la vaccination sera la réduction de la mortalité due au cancer du col utérin. Cependant, si le dépistage chez les femmes vaccinées n'est pas modifié, les coûts épargnés dans le traitement seront non significatifs en comparaison avec le coût de la vaccination⁴⁶.

Dans une autre modélisation canadienne, la durée de la protection potentielle a été prise en compte dans les estimations. Le risque à vie de développer un cancer du col utérin diminuera de 61 % si la vaccination protège la vie durant et de seulement 6 % si la durée de la protection est de 30 ans⁴⁷. Le nombre nécessaire de femmes qui devraient être vaccinées pour prévenir un épisode de condylomes a été estimé à 8 et le nombre à vacciner pour prévenir un cas de cancer du col utérin à 324 si le vaccin protège à vie. Par contre, si chaque année, 3 % des femmes vaccinées deviennent susceptibles, on devrait vacciner 9080 femmes pour prévenir un cas de cancer. Dans le dernier scénario, le nombre de femmes à vacciner pour prévenir un cas de cancer diminue à 480 si une dose de rappel est administrée. Ces résultats soutiennent que la durée de l'immunité est le facteur principal à prendre en considération pour le choix du vaccin²².

* Intervalle de crédibilité; cette approche est utilisée surtout quand on possède des données limitées sur le sujet étudié. Cet intervalle ne coïncide pas nécessairement avec l'intervalle de confiance. Le calcul de l'intervalle de confiance est basé uniquement sur les données alors que l'intervalle de crédibilité inclut également des éléments de contexte émanant de la distribution de départ.

CONCLUSION

À court terme (5-6 ans), il n'y a pas de différence significative dans l'efficacité des deux vaccins contre les précurseurs du cancer du col utérin reliés aux VPH 16 et VPH 18. Pour la même période de temps, le vaccin Gardasil, assure également une bonne protection contre les condylomes reliés aux VPH 6 et VPH 11. Bien que l'objectif premier du programme de vaccination contre les VPH soit la prévention des précurseurs des cancers, des objectifs secondaires tels que la réduction des fardeaux cliniques et/ou économiques des maladies associées aux types 6 et 11 pourraient être considérés.

Il n'y a pas de données sur la protection à long terme pour aucun des deux vaccins. Il est possible que des doses de rappel soient nécessaires avec l'un et l'autre des vaccins. Cependant, la diminution de la proportion de femmes séropositives pour les anti-VPH 18 3 à 5 ans après la vaccination avec le Gardasil ainsi que la perte de la mémoire immunitaire pour les VPH 6, VPH 11 et VPH 18 même chez une faible proportion de femmes vaccinées avec ce vaccin est préoccupante. Sur cette base, il n'est pas exclu qu'il faille administrer plus précocement une dose de rappel après la vaccination avec le Gardasil qu'après le Cervarix.

Les deux vaccins ont un très bon profil d'innocuité. Le vaccin Cervarix contenant un adjuvant relativement nouveau, un suivi plus serré des effets secondaires rares ou inattendus devrait être mis en place si ce vaccin est retenu.

Malheureusement, à cause de plusieurs facteurs d'incertitude, il est difficile actuellement de quantifier la valeur ajoutée par les composantes 6 et 11 pour estimer un différentiel de prix acceptable entre les deux vaccins. La durée de l'immunité ressort comme étant le facteur le plus important dans les analyses coût-efficacité.

Les données scientifiques existantes montrent que les deux vaccins, Gardasil ou Cervarix, pourraient être utilisés dans le programme régulier de vaccination et de rattrapage au Québec qui viserait « la réduction de l'incidence et de la mortalité entraînées par le cancer du col utérin ». L'utilisation du vaccin Gardasil protégerait également contre les maladies reliées aux VPH 6 et 11.

Il est à noter qu'un filet de sécurité est prévu dans les recommandations proposées par le CIQ : un calendrier allongé pour les filles de 9-10 ans. Ce calendrier à 0,6 et 60 mois permettra de faire, si nécessaire, des ajustements en fonction des données à venir sur la durée de l'immunité conférée par les deux vaccins. Au Québec, un plan d'évaluation et de veille scientifique sera déployé afin d'apporter des réponses aux questions restantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Comité sur l'immunisation du Québec. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2007: 76 p.
2. 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.
3. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005;**23**(19):2470-6.
4. Stanley M. HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;**20**(2):279-93.
5. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2005.
6. Dobson S, Deeks S, Money D. Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. *CCDR RMTTC* 2007;**33**:32.
7. Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008;**98**(1):15-21.
8. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;**23**(5):569-78.
9. 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.
10. 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.
11. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;**369**(9574):1693-702.
12. Stanley M. Prophylactic HPV Vaccines. *J Clin Pathol* 2007;**60**(9):961-5.
13. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;**24**(33-34):5937-49.
14. 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.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**(9447):1757-65.

16. 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.
17. Lehtinen M, Pawlita M, Zumbach K, Lie K, Hakama M, Jellum E, et al. Evaluation of antibody response to human papillomavirus early proteins in women in whom cervical cancer developed 1 to 20 years later. *Am J Obstet Gynecol* 2003;**188**(1):48-55.
18. Moscicki 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Dessy F, David M-P, Schuind A, Jenkins D, Dubin G. Evaluation of HPV neutralizing antibodies from an extended follow up study through 5.5 years in women vaccinated with GSKs prophylactic Cervical Cancer Candidate Vaccine. Oral presentation, 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Beijing International Convention Center. China November 3-9, 2007.
25. Nolan T, McIntyre P, Robertson D, Descamps D. Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine* 2002;**21**:281-9.
26. Insel RA. Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. *Ann New York Academy Sciences* 1995;**754**:35-47.
27. Vaccines. Fourth Edition ed. Philadelphia: Saunders 2004.
28. Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C, et al. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. *Vaccine* 2001;**19**:825-33.

29. 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.
30. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement. Ottawa, ON; 2006.
31. 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]
32. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;**115**(1):1-11.
33. Hawkes M, Campisi P, Zafar R, Punthakee X, Dupuis A, Forte V, et al. Time Course of Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Caused by Human Papillomavirus. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**(2):149-54.
34. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008;**26**:686-96.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. *Can Commun Dis Rep* 2007;**33**(DCC-2):1-32.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 2004;**22**(17-18):2226-33.
43. 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.
44. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev* 2006;**28**:88-100.
45. Taira AV. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**(11):1915-23.
46. 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.
47. 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.

