

# Examen par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Examen de la documentation du CCNI concernant l'immunisation contre le VPH des populations immunodéprimées

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,  
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:  
NACI Literature Review for HPV Immunization of Immunocompromised Populations

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2015

Date de publication : mai 2017

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, sa reproduction en multiples exemplaires, en tout ou en partie, pour le commerce ou la redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou [copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca)

Cat.: HP40-176/2017F-PDF

ISBN: 978-0-660-07913-4

Pub.: 160351

## PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

## TABLE DES MATIÈRES

Résumé .....	5
I. Introduction.....	6
II. Méthodologie.....	6
II.1 Question de recherche.....	6
III. Résultats .....	7
III.1 Aperçu.....	7
III.2 Preuve de l'immunogénicité dans les populations infectées par le VIH.....	8
III.2.1 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 $\geq$ 350 ....	9
III.2.2 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 variant entre 201 et 350 .....	10
III.2.3 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 $\leq$ 200, un faible % de CDR ou une charge virale élevée.....	10
III.2.4 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 variable ou non décrite.....	11
III.3 Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise ..	12
III.3.1 Transplantation d'organe plein.....	12
III.3.2 Arthrite juvénile idiopathique (AJI).....	13
III.3.3 Lupus érythémateux disséminé (LED) .....	14
III.3.4 Autre immunosuppression thérapeutique.....	14
III.4 Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience congénitale.....	15
III.5 Preuve d'innocuité dans les populations infectées par le VIH .....	15
III.6 Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise.....	17
III.6.1 Transplantation d'organe plein.....	17
III.6.2 Arthrite juvénile idiopathique (AJI).....	17
III.6.3 Lupus érythémateux disséminé (LED) .....	18

III.6.4 Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) .....	19
IV.Lacunes en matière de données probantes .....	19
IV.1 Aperçu .....	19
IV.2 Priorités en matière de recherche .....	19
V. Analyse .....	20
VI. Conclusions .....	20
VII. Liste des abréviations .....	21
VIII.Remerciements .....	22
Références .....	23
Annexe A : Stratégie et résultats de recherche .....	26
Annexe B : Organigramme.....	28
Annexe C : Niveau de données probantes selon la méthodologie de la recherche et de la cote de qualité des données probantes (validité interne) .....	29
Annexe D : Résumé des données probantes liées à l'immunogénicité.....	30
Annexe E : Résumé des données probantes liées à l'innocuité .....	56
Annexe F : Résumé des données probantes liées aux études de cas.....	72

## RÉSUMÉ

Les populations immunodéprimées présentent un risque accru d'être infectées par le virus du papillome humain (VPH) et de développer des cancers liés à cette maladie. Toutefois, d'autres précisions sont requises concernant l'immunogénicité et les résultats liés à l'innocuité de l'immunisation contre le VPH dans les populations immunodéprimées. Afin de remédier à cette lacune, une question de recherche a été élaborée par le groupe de travail sur le VPH du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et utilisée pour orienter une analyse documentaire.

Une stratégie de recherche a été conçue avec une bibliothécaire documentaliste fédérale (Bibliothèque de la santé) et vérifiée par le groupe de travail sur le VPH. Trois bases de données (OvidMEDLINE, Scopus, Bibliothèque Cochrane) ont été interrogées le 26 mars 2015 (mise à jour : 8 octobre 2015). Grâce à cet examen de la documentation, on a décelé 27 études pertinentes qui gagnaient à faire l'objet d'une évaluation de la qualité et d'une synthèse des données probantes. Toutes ces études comportaient des rapports sur l'immunogénicité, l'innocuité ou les deux, sur l'utilisation du vaccin bivalent ou quadrivalent contre le VPH en trois doses chez les populations immunodéprimées. Le type de données probantes récupérées sur ce sujet est diversifié (y compris des essais comparatifs randomisés, des études de cohorte et des études de cas); et la qualité des données a varié de bonne à mauvaise.

Une seule étude décrivait des patients atteints d'immunodéficiences (congénitale) primaire, tandis que les autres décrivaient des patients atteints d'immunodéficiences (acquise) secondaire. Dans les données probantes concernant l'immunodéficiences acquise, deux grappes importantes de données étaient apparentes : les populations infectées par le VIH et les personnes qui ont reçu un traitement d'immunosuppression thérapeutique pour des maladies auto-immunes/inflammatoires ou pour une transplantation. Parmi les patients soumis à un traitement d'immunosuppression thérapeutique, les données probantes ont généralement été présentées selon le type de maladie (p. ex., lupus érythémateux disséminé [LED], arthrite juvénile idiopathique [AJI], transplantation d'organe plein) et rarement stratifiées en fonction de la modalité ou de la dose thérapeutique. Des ensembles de données incomplets et un manque général de groupes témoins ont rendu les comparaisons directes difficiles à faire.

Dans l'ensemble, le peu de données disponibles sur le sujet présente des obstacles importants à l'interprétation et à l'élaboration éventuelle de recommandations fondées sur des données probantes. Bien que l'immunogénicité soit peut-être sous-optimale chez des sous-groupes immunodéprimés (séropositifs et soumis à l'immunosuppression thérapeutique), les données n'étaient pas suffisantes pour appuyer les recommandations précises concernant les différents sous-groupes. Dans les groupes de sujets immunodéprimés ayant des réponses moins importantes au vaccin, les niveaux d'anticorps dépassaient toujours habituellement ceux découlant d'une infection naturelle chez les personnes immunocompétentes. Les données probantes n'indiquaient pas que l'innocuité des vaccins était différente dans le cas des sous-groupes immunodéprimés, comparativement aux sous-groupes immunocompétents, et la vaccination contre le VPH n'a pas eu d'incidence sur les niveaux de la numération des lymphocytes CD4 (classe de différenciation 4), ni sur la charge virale du VIH dans aucune étude. Pour l'instant, les données probantes ne définissent pas clairement les sous-groupes ou les traitements immunosuppresseurs qui sont liés à une plus faible réponse immunitaire au vaccin contre le VPH, mais elles semblent indiquer que l'immunogénicité du vaccin peut être réduite si le vaccin est administré après le début du traitement et la transplantation d'un organe plein.

## I. INTRODUCTION

Les populations immunodéprimées présentent un risque accru de VPH et de développer des cancers liés à cette maladie. Les données probantes internationales semblent indiquer que les taux d'infection au VPH et les effets connexes sont en hausse au sein des populations immunodéprimées, notamment les populations infectées par le VIH<sup>(1)</sup> et les receveurs de transplantation d'organe plein<sup>(2)</sup>. Une méta-analyse a révélé que les rapports normalisés d'incidence concernant les cancers liés au VPH dans ces groupes immunodéprimés étaient de 1,6 à 30 fois plus élevés que ceux que présente la population générale<sup>(3)</sup>. Toutefois, d'autres précisions sont requises concernant l'immunogénicité et les résultats liés à l'innocuité de l'immunisation contre le VPH dans les populations immunodéprimées. Bien qu'il n'existe actuellement aucun corrélat connu de protection contre le VPH à la suite de la vaccination, les taux de séroconversion et les titres moyens géométriques (TMG) sont souvent utilisés d'un groupe à l'autre pour comparer l'immunité relative. À la suite d'une analyse documentaire exhaustive, 27 études ont été retenues pour faire l'objet d'une synthèse des données probantes, qui comprendra la rédaction de rapports sur l'immunogénicité, l'innocuité, ou les deux.

Les principaux objectifs de cette analyse documentaire étaient les suivants :

- 1) Évaluer l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité de la vaccination contre le VPH dans les sous-groupes immunodéprimés;
- 2) Établir des sous-groupes présentant un risque élevé ou des traitements immunosuppresseurs dans le contexte de la vaccination contre le VPH.

## II. MÉTHODOLOGIE

### II.1 Question de recherche

Les résultats en matière d'immunisation contre le VPH dans les sous-groupes de populations immunodéprimées sont-ils différents?

**P (population) :** populations immunodéprimées (différents sous-groupes, p. ex : personnes infectées par le VIH, receveurs de transplantation)

**I (intervention) :** Vaccination contre le VPH

**C (comparaison) :** sous-groupes non vaccinés immunodéprimés OU vaccinés immunocompétents

**R (résultats) :** immunogénicité OU innocuité OU efficacité

Une stratégie de recherche a été conçue avec une bibliothécaire documentaliste fédérale (Bibliothèque de la santé) et vérifiée par le groupe de travail sur le VPH du CCNI. Trois bases de données (OvidMEDLINE, Scopus, Bibliothèque Cochrane) ont été interrogées le 26 mars 2015 (mise à jour : 8 octobre 2015). La langue utilisée a été limitée à l'anglais. Les termes de recherche complets et l'organigramme des résultats se trouvent aux Annexes A et B, respectivement.

**Bases de données consultées le 26 mars 2015 :** OvidMEDLINE (130 résultats), Scopus (310 résultats), Cochrane (25 résultats)

**Mises à jour entre le 26 mars et le 8 octobre 2015 :** OvidMEDLINE (12 résultats), Scopus (22 résultats), Cochrane (32 résultats)

*Critères d'inclusion :*

- Personnes vaccinées contre le VPH ayant une immunodéficience congénitale (primaire)
- Personnes vaccinées contre le VPH ayant une immunodéficience acquise (secondaire) – p. ex., par suite d'un régime immunosuppresseur pour troubles auto-immuns/inflammatoires ou une transplantation; populations infectées par le VIH; patients ayant subi une chimiothérapie/radiothérapie, ou atteints d'asplénie.

*Critères d'exclusion :*

- Études non humaines
- Titres/résumés/textes intégraux non pertinents
- Études réalisées dans une langue autre que l'anglais

La classification des populations de patients immunodéficients a été tirée du *Guide canadien d'immunisation, partie 3, vaccination de populations particulières, Immunisation des sujets immunodéprimés*. (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres/page-8-immunisation-sujets-immunodeprimes.html>)

Un examinateur (MT) a passé en revue les résultats des études pertinentes, effectué une évaluation individuelle de leur qualité conformément à la méthodologie du CCNI (Annexe C), attribué le niveau de preuve conformément à la méthodologie du CCNI, extrait des données dans un tableau de données probantes et fait la synthèse des données probantes dans un document sommaire. Le travail a été examiné par le président du groupe de travail sur le VPH et les divergences ont été résolues par consensus.

## III. RÉSULTATS

### III.1 Aperçu

À la suite d'une analyse documentaire exhaustive, 27 études ont été retenues pour faire l'objet d'une synthèse des données probantes, qui comprendra la rédaction de rapports sur l'immunogénicité, l'innocuité, ou les deux. Des études pertinentes qui ont été récupérées, deux groupes principaux étaient apparents :

- 1) Les populations infectées par le VIH
- 2) Les populations présentant une immunosuppression thérapeutique acquise

**Tableau 1 : Catégories de résultats selon la maladie**

	Maladie	Nombre d'études d'immunogénicité	Nombre d'études d'innocuité
1) Populations infectées par le VIH	Infection au VIH	10	9
2) Immunosuppression thérapeutique acquise	Transplantation d'un organe plein	2 + 1 résumé	2
	Arthrite juvénile idiopathique (AJI)	3 + 1 résumé	3 + 1 résumé + 1 étude de cas
	Lupus érythémateux disséminé (LED)	4	3 + 2 études de cas
	Dermatomyosite juvénile (DMJ)	1	1
	Polyarthrite rhumatoïde (PR)	0	1 étude de cas
	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)	1	1
	« Stéroïdes ou autres immunosuppresseurs »	2	0
3) Immunodéficience congénitale	Syndrome de WHIM (syndrome de verrues, hypogammaglobulinémie, infections, myélokathexis) – mutation du CXCR4	1 étude de cas	0

Des régimes immunosuppresseurs ont généralement été rapportés chez les patients atteints d'immunodéficience thérapeutique acquise (détaillés dans le tableau des données probantes), mais malheureusement, ces études n'ont pas souvent stratifié les résultats en fonction de la modalité de traitement. Le degré d'immunosuppression efficace n'a été mesuré ou rapporté dans aucune étude, mais la numération des lymphocytes CD4 était généralement indiquée dans le cas des études portant sur des patients infectés par le VIH. L'étude de cohorte était la conception expérimentale prédominante et la plupart de ces études comprenaient un faible nombre de participants. Toutes les études ont utilisé des vaccins bivalents ou quadrivalents contre le VPH en trois doses administrées à intervalles réguliers, à l'exception d'une étude, dans le cadre de laquelle une quatrième dose supplémentaire a été administrée. Aucune étude n'a utilisé le vaccin nonavalent contre le VPH autorisé récemment. La synthèse des données probantes qui suit décrit les constatations pertinentes tirées de ces études, également résumées dans le tableau des données probantes.

### III.2 Preuve de l'immunogénicité dans les populations infectées par le VIH

**RÉSUMÉ :** Sur les 10 études pertinentes cernées, seulement une a été évaluée comme étant de grande qualité, alors que huit sont cotées comme étant passables et la qualité d'un résumé n'a pas pu être évaluée en raison de renseignements limités. Dans l'ensemble, la majorité des sujets infectés par le VIH dans les études avaient une numération des lymphocytes CD4 égale ou supérieure à 350 cellules/ $\mu$ L, des groupes témoins non infectés n'étaient généralement pas

disponibles aux fins de comparaison et des groupes témoins historiques ont souvent été employés. Les taux de séroconversion et les réponses du titre d'anticorps chez ces sujets étaient généralement élevés, mais certaines données probantes ont montré que les niveaux des titres d'anticorps contre le VPH avaient tendance à être plus bas que ceux des groupes témoins non infectés historiques. Dans une étude, l'ajout d'une dose de vaccin supplémentaire a semblé améliorer les réponses des titres d'anticorps et les taux de séroconversion.

Chez les sujets infectés par le VIH présentant de faibles taux de CD4 (inférieurs ou égaux à 200 cellules/ $\mu$ L), les taux de séroconversion étaient nettement plus faibles que chez les sujets infectés présentant des taux de CD4 plus élevés; les réponses de titres ont également été faibles, mais l'écart n'a été significatif que dans le cas du VPH6. Dans le même ordre d'idées, une charge d'acide ribonucléique (ARN) du VIH supérieure à 10 000 copies/mL était significativement corrélée aux faibles taux de séroconversion, alors qu'une charge d'ARN supérieure à 5 000 copies/mL était significativement corrélée à de faibles réponses des titres d'anticorps contre le VPH.

Dans les études portant sur des sujets infectés par le VIH présentant divers niveaux de CD4, la vaccination contre le VPH a donné de bons taux de séroconversion, mais les niveaux des titres d'anticorps contre le VPH avaient tendance à être plus bas que ceux des groupes témoins non infectés. La charge virale ou l'état du traitement antirétroviral (TAR) des sujets et le type de vaccin utilisé peuvent être des facteurs. Une étude a également indiqué que les femmes infectées par le VIH immunisées au moyen du vaccin bivalent CERVARIX<sup>MD</sup> présentaient des TMG significativement plus élevés que celles qui ont été immunisées au moyen du vaccin quadrivalent GARDASIL<sup>MD</sup>.

### III.2.1 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 $\geq$ 350

Cinq études et un résumé ont examiné l'immunogénicité des vaccins contre le VPH chez les patients infectés par le VIH ayant une numération des lymphocytes T-CD4 supérieure ou égale à 350 cellules/ $\mu$ L. Les réponses cellulaires au vaccin Gardasil<sup>MD</sup> ont été mesurées chez les adolescents/adultes infectés par le VIH et dans des groupes témoins non infectés (de 13 à 27 ans) dans le cadre d'une étude, évaluée comme étant de grande qualité, menée par Rainone *et al.*<sup>(4)</sup>. Toutes les réponses des lymphocytes CD4 et de la cytokine CD8 propres au VPH mesurées étaient intactes chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux groupes témoins, mais les niveaux de lymphocytes T-CD4 effecteurs à mémoire ont été réduits.

Dans une étude évaluée comme étant passable, Giacomet *et al.* ont constaté que les taux de séroconversion à la suite de l'immunisation de sujets infectés par le VIH (de 13 à 27 ans) au moyen du vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> n'étaient pas très différents de ceux des groupes témoins non infectés au bout de sept mois<sup>(5)</sup>. Dans le même ordre d'idées, une étude, cotée passable, menée par Weinberg *et al.* sur des enfants infectés par le VIH (de 7 à 12 ans) présentant une numération moyenne des lymphocytes CD4+ de  $868 \pm 367$  cellules/ $\mu$ L a révélé que l'immunisation au moyen du vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> selon un calendrier à trois doses a donné lieu à des taux de séroconversion élevés ( $\geq 97$  %) pour tous les sérotypes sept mois après l'administration du premier vaccin, mais que ces taux affichaient une baisse 18 mois plus tard à  $\geq 94$  % dans le cas des sérotypes VPH 6, 11, 16 et 18; et à 76 % dans le cas du VPH18<sup>(6)</sup>. Aucun groupe témoin non infecté n'était disponible pour effectuer une comparaison. Fait intéressant, un deuxième groupe de sujets infectés par le VIH dans le cadre de cette étude ayant reçu quatre doses a présenté une séroconversion à 100 % pour les quatre sérotypes au bout de sept mois. Dans une étude cotée passable, Kojic et ses collaborateurs ont constaté que

les taux de séroconversion de femmes infectées par le VIH-1 (de 13 à 45 ans) dépassaient 91 % pour tous les quatre sérotypes, sept mois après l'administration du premier vaccin<sup>(7)</sup>, mais les taux de séroconversion et les titres n'ont pas été comparés à ceux de groupes témoins non infectés.

Dans une étude cotée passable, Wilkin *et al.*<sup>(8)</sup> ont étudié l'immunisation au moyen du vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> sur des hommes adultes (de 18 ans et plus) infectés par le VIH non soumis à un TAR (numération des lymphocytes CD4 supérieure à 350 cellules/ $\mu$ L) et des sujets recevant un TAR (numération des lymphocytes CD4 égale ou supérieure à 200 cellules/ $\mu$ L; niveau d'ARN de VIH-1 plasmatique inférieur à 200 copies/mL). Sept mois après l'administration du premier vaccin, les taux de séroconversion chez les patients infectés par le VIH ont dépassé 95 % pour tous les sérotypes. Dans le même ordre d'idées, un récent résumé produit par Brophy *et al.*<sup>(9)</sup>, dont la qualité n'a pu être évaluée, décrit la séroconversion à 100 % pour les quatre sérotypes chez des filles (de 9 à 13 ans) infectées par le VIH au bout de sept mois après l'immunisation au moyen du vaccin GARDASIL<sup>MD</sup>. Toutefois, au bout de 24 mois, la séroconversion avait chuté à 86 %, 81 % et 70 % pour les sérotypes VPH 6, 11 et 18 respectivement (le VPH16 affichant quant à lui un taux de 100 %), et les TMG pour les quatre sérotypes étaient significativement plus faibles chez les sujets infectés par le VIH au bout de 7 et de 24 mois, par rapport aux groupes témoins historiques du même sexe et du même groupe d'âge. Les titres d'anticorps contre le VPH ont également été évalués dans plusieurs autres études. Wilkin *et al.* ont constaté que la numération des lymphocytes T-CD4, la numération des lymphocytes CD4 au nadir et l'âge n'étaient pas liés aux niveaux des titres d'anticorps contre le VIH<sup>(8)</sup>. Dans le même ordre d'idées, Giacomet *et al.* ont constaté que les titres d'anticorps de l'immunoglobuline G (IgG) contre le VPH n'étaient pas très différents lorsqu'ils ont comparé ceux des sujets infectés par le VIH à ceux des groupes témoins non infectés dans le cadre d'une étude cotée passable; bien que les niveaux avaient tendance à être plus faibles chez les sujets infectés par le VIH au bout des 7<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> mois après l'administration de la première dose du vaccin<sup>(5)</sup>. Les titres à dosage immunologique par compétition Luminex (cLIA) étaient significativement plus élevés un mois après la dernière dose de GARDASIL<sup>MD</sup> au sein d'un groupe auquel quatre doses ont été administrées par rapport à un groupe ayant reçu trois doses pour tous les génotypes, dans le cadre d'une étude cotée passable<sup>(6)</sup>.

### III.2.2 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 variant entre 201 et 350

Une étude de qualité passable réalisée par Kojic *et al.* a comparé les réponses au vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> de femmes et jeunes filles (de 13 à 45 ans) infectées par le VIH, stratifiées selon le niveau de lymphocytes CD4 observé. Sept mois après l'administration du premier vaccin, les femmes ayant une numération des lymphocytes CD4 variant entre 201 et 350 cellules/ $\mu$ L ont montré des taux de séroconversion supérieurs à 98 % dans le cas des sérotypes VPH 6, 11 et 16, mais les taux dans le cas du VPH 18 n'étaient que de 84 %<sup>(7)</sup>. Toutefois, ces taux n'étaient pas très différents comparativement à ceux de sujets infectés par le VIH présentant des numérations des lymphocytes CD4 supérieures à 350 cellules/ $\mu$ L.

### III.2.3 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 $\leq$ 200, un faible % de CDR ou une charge virale élevée

Sept mois après l'administration du premier vaccin de GARDASIL<sup>MD</sup> dans le cadre d'une étude qui a été évaluée comme étant passable, Kojic *et al.* ont constaté que les femmes et jeunes filles (de 13 à 45 ans) infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 supérieure à 350 ou variant entre 201 et 350 cellules/ $\mu$ L présentaient des taux de

séroconversion élevés, mais que les femmes ayant une numération des lymphocytes CD4 égale ou inférieure à 200 cellules/ $\mu$ L ou une charge d'ARN du VIH supérieure à 10 000 copies/mL, ou les deux, présentaient des taux de séroconversion corrélés significativement moins élevés pour tous les quatre sérotypes<sup>(7)</sup>. Les TMG étaient également plus faibles pour tous les sérotypes chez les femmes infectées par le VIH présentant une faible numération des lymphocytes CD4 (égale ou inférieure à 200 cellules/ $\mu$ L) comparativement aux autres groupes, mais cet écart n'a été significatif que dans le cas du VPH6.

Bien que Levin *et al.* aient étudié les cas d'enfants (de 7 à 12 ans) infectés par le VIH ayant une numération moyenne des lymphocytes CD4 de 868 cellules/ $\mu$ L (794-942, IC à 95 %), ils ont également stratifié les réponses fondées sur les pourcentages de lymphocytes CD4 au nadir et de lymphocytes CD4 relevés au moment du dépistage dans le cadre d'une étude évaluée comme étant passable. Levin *et al.* ont déterminé que sept mois après la date de la première immunisation au moyen du vaccin GARDASIL<sup>MD</sup>, la séroconversion chez les sujets vaccinés était de 100 % dans le cas des sérotypes VPH 6, 11 et 16, mais de 90 % dans le cas du VPH18 dans la strate de faible pourcentage de CD4 (pourcentage de CD4 au nadir inférieur à 15 %; de CD4 supérieur ou égal à 15 % lors du dépistage). Les TMG n'étaient pas très différents entre les groupes stratifiés par le pourcentage de lymphocytes CD4, mais les titres d'anticorps étaient plus faibles chez les personnes infectées par le VIH qui ont été vaccinées par rapport aux données historiques (de 30 à 50 % plus faibles dans le cas des sérotypes VPH 6 et 18)<sup>(10)</sup>. Il est à noter que les niveaux faibles d'anticorps propres au VPH étaient significativement corrélés à une charge virale du VIH élevée (plus de 5 000 copies/mL, par rapport à moins de 5 000 copies/mL).

### III.2.4 Personnes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 variable ou non décrite

Dans un essai comparatif randomisé évalué comme étant passable, Denny *et al.* ont constaté que la vaccination de femmes infectées par le VIH ayant une numération des lymphocytes CD4 variable au moyen du vaccin CERVARIX<sup>MD</sup> a donné lieu à une séroconversion de 100 % sept et douze mois après la première administration dans le cas des sérotypes VPH 16 et 18<sup>(11)</sup>. Toutefois, les sujets infectés par le VIH ont présenté des TMG équivalents à environ la moitié de ceux des groupes témoins non infectés, bien que des comparaisons statistiques n'aient pas été fournies.

Kahn *et al.* ont constaté que l'immunisation, au moyen du vaccin GARDASIL<sup>MD</sup>, de femmes (de 16 à 23 ans) infectées par le VIH ayant des numérations variables des lymphocytes CD4 a donné lieu à des taux de séroconversion dépassant 92 % sept mois après l'administration du premier vaccin dans le cas des quatre sérotypes, mais la séroconversion du VPH chez les femmes infectées par le VIH non antirétroviral a été significativement plus faible que chez les groupes témoins historiques<sup>(12)</sup>. Les TMG avaient également tendance à être moins élevés chez les sujets présentant une charge d'ARN du VIH supérieure ou égale à 400 copies/mL (qui était significatif dans le cas du VPH11), mais aucune relation aux niveaux de CD4 n'a été observée dans cette étude, évaluée comme étant passable.

Enfin, dans une étude qui a été évaluée comme étant passable, Toft *et al.*<sup>(13)</sup> ont comparé les réponses d'adultes (de plus de 18 ans) infectés au VIH aux vaccins GARDASIL<sup>MD</sup> ou CERVARIX<sup>MD</sup>. Les deux vaccins ont entraîné des niveaux semblables de TMG d'anticorps contre le VPH16 sept et douze mois après l'inscription à l'étude, mais les niveaux de TMG d'anticorps contre le VPH18 étaient significativement plus élevés chez les sujets vaccinés au CERVARIX<sup>MD</sup> par rapport à ceux qui ont été vaccinés au GARDASIL<sup>MD</sup> sept mois après

l'administration du premier vaccin. Dans le sous-ensemble de femmes infectées par le VIH, celles qui ont été vaccinées au CERVARIX<sup>MD</sup> ont présenté des niveaux de TMG significativement plus élevés que celles qui ont été vaccinées au GARDASIL<sup>MD</sup> sept et douze mois après le premier vaccin dans le cas des sérotypes VPH 16 et 18.

### III.3 Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise

**RÉSUMÉ :** Sur les 11 études pertinentes cernées, seulement trois ont été évaluées comme étant de grande qualité, tandis que quatre ont été évaluées comme étant passables, deux ont été évaluées comme étant de mauvaise qualité et la qualité des deux résumés n'a pas pu être évaluée en raison de renseignements limités. Dans l'ensemble, les patients qui reçoivent une immunosuppression thérapeutique en raison d'une transplantation ou de troubles auto-immuns/inflammatoires répondent souvent à la vaccination contre le VPH, mais les taux de séroconversion et les réponses du titre d'anticorps peuvent être significativement moins élevés que chez les groupes témoins en bonne santé. Des données probantes semblent indiquer que les modalités de certains traitements ont une plus grande incidence que d'autres, mais il n'y a pas suffisamment de données probantes pour cerner précisément les traitements à risque élevé dans le contexte de l'immunisation contre le VPH.

#### III.3.1 Transplantation d'organe plein

Deux études, évaluées comme étant de qualité passable, et un résumé ont examiné l'immunogénicité du vaccin quadrivalent contre le VPH chez les receveurs de transplantation d'organe plein. Gomez-Lobo *et al.*<sup>(14)</sup> ont constaté qu'un petit groupe d'enfants et adolescents (de 9 à 17 ans) qui reçoivent un traitement immunosuppresseur en raison d'une greffe d'organe plein ont bien répondu au vaccin GARDASIL<sup>MD</sup>. Tous les patients qui ont fini de recevoir la série de trois doses ont fait une séroconversion pour les quatre sérotypes sept mois après l'administration du premier vaccin, et les TMG pour tous les sérotypes étaient semblables aux groupes témoins historiques. Toutefois, le seul receveur de transplantation du foie semblait avoir un niveau faible de TMG d'anticorps contre le VPH6 et le VPH16. Aucune comparaison des différentes modalités de traitement n'a été effectuée.

Par contre, Kumar *et al.*<sup>(15)</sup> ont constaté que les taux de séroconversion et les réponses aux anticorps contre le VPH chez les receveurs de transplantation adultes immunisés au moyen du vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> étaient faibles, comparativement à ceux des groupes témoins historiques publiés dans d'autres études. Il y a eu une tendance vers de plus faibles taux de réponse chez les patients vaccinés au cours de la première année après une greffe, et les receveurs d'une transplantation pulmonaire ont présenté des titres d'anticorps significativement plus faibles que les autres types de transplantation au bout de sept mois après l'administration du premier vaccin. Les niveaux médians de tacrolimus ont notamment été significativement plus faibles chez les sujets qui ont répondu au vaccin par rapport aux sujets qui n'ont pas répondu au vaccin (6,4 comparativement à 9,4 µg/mL), ce qui porte à croire que les niveaux de tacrolimus peuvent nuire aux réponses au vaccin contre le VPH.

Un résumé récent préparé par Nailescu *et al.*<sup>(16)</sup> ne comportait pas assez de détails pour que sa qualité soit évaluée, mais ses résultats semblent indiquer que les taux de séroconversion et les TMG sont plus bas chez les enfants/adolescents ayant subi une transplantation rénale qui ont reçu le vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> six mois ou plus après la transplantation, comparativement à ceux qui ont été vaccinés avant la transplantation rénale. Les régimes immunosuppresseurs n'ont pas été détaillés dans ce résumé.

### III.3.2 Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Quatre études ont examiné l'immunogénicité de la vaccination contre le VPH chez les patients traités pour l'AJI. Deux de ces études évaluant la séroconversion chez les patients atteints d'AJI ont révélé des taux semblables à ceux des groupes témoins en bonne santé après la vaccination, et toutes deux ont été évaluées comme étant de grande qualité<sup>(17, 18)</sup>.

Une étude contrôlée de cohorte prospective réalisée par Heijstek *et al.*<sup>(17)</sup> a révélé que toutes les patientes d'âge adolescent (12 à 18 ans) atteintes d'AJI et les groupes témoins en bonne santé immunisés avec le vaccin bivalent CERVARIX<sup>MD</sup> avaient fait une séroconversion aux sérotypes VPH 16 et 18, sept mois après l'administration du premier vaccin et que toutes les patientes atteintes d'AJI, sauf une, ont maintenu la séroconversion 12 mois après l'administration du premier vaccin. Toutefois, les niveaux de cellules B mémoire propres au VPH16 et au VPH18 dans un échantillon de participantes atteintes d'AJI ont été plus faibles que dans les groupes témoins 3, 7 et 12 mois après l'administration du premier vaccin, malgré des cinétiques des réponses semblables. Le méthotrexate n'avait pas eu une incidence importante sur les niveaux d'anticorps contre le VPH 16 ou 18 et toutes les patientes traitées au méthotrexate étaient séropositives 12 mois après l'administration du premier vaccin. Cependant, les niveaux d'anticorps contre le VPH semblaient plus faibles chez les patientes recevant un traitement anti-TNF $\alpha$ , mais l'écart n'était pas significatif.

Esposito *et al.*<sup>(18)</sup> ont constaté que les adolescentes (de 12 à 15 ans) atteintes d'AJI immunisées au moyen du vaccin CERVARIX<sup>MD</sup> avaient des niveaux d'anticorps contre le VPH18 semblables à ceux des groupes témoins en bonne santé, mais des niveaux d'anticorps contre le VPH16 significativement plus faibles sept mois après l'administration du premier vaccin; aucune différence n'a été observée dans les modalités de traitement respectives.

Dans une étude évaluée comme étant de mauvaise qualité, Akikusa et Crawford<sup>(19)</sup> ont constaté que les réponses au GARDASIL<sup>MD</sup> mesurées en temps opportun étaient semblables pour tous les quatre sérotypes chez les adolescentes et les adultes atteintes d'une maladie rhumatismale pédiatrique [AJI ( $n = 28$ ); LED ( $n = 6$ ); dermatomyosite juvénile (DMJ) ( $n = 2$ ); sclérodémie ( $n = 1$ ); maladie de Sjogren ( $n = 1$ )], comparativement aux titres des groupes témoins historiques. Toutefois, comparativement aux groupes témoins historiques en bonne santé, une tendance non significative à présenter des niveaux de titres d'anticorps contre les VPH 6, 11 et 16 plus faibles a été observée chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes à forte dose (plus de 2,0 mg/kg par jour) ou des agents biologiques, ou une combinaison de médicament ARMM et de corticostéroïdes, ou encore une combinaison de médicaments ARMM différents, mais les données précises n'ont pas été déclarées.

Un résumé préparé par Singer *et al.*<sup>(20)</sup> laisse entendre que des patientes atteintes d'AJI (de 6 à 26 ans) avaient des niveaux d'anticorps contre le VPH comparables à ceux des groupes témoins en bonne santé après avoir été vaccinées au GARDASIL<sup>MD</sup>, mais les régimes immunosuppresseurs n'ont pas été décrits; et il n'y avait pas suffisamment de renseignements fournis pour évaluer la qualité de cette étude.

### III.3.3 Lupus érythémateux disséminé (LED)

Quatre études de qualité variable ont examiné l'immunogénicité de la vaccination contre le VPH chez des patients traités pour le LED. Sur les trois études évaluant la séroconversion, deux d'entre elles<sup>(21, 22)</sup> (évaluées comme étant acceptable et mauvaise, respectivement) ont révélé des taux semblables à ceux des groupes témoins en bonne santé à la suite de la vaccination, tandis que Mok *et al.*<sup>(23)</sup> font remarquer, dans une étude cotée de grande qualité, que la séroconversion était déficiente chez les patients atteints de LED sept et douze mois après la vaccination, comparativement aux groupes témoins, mais les taux dépassaient 76 % pour tous les sérotypes.

Dans leur étude de cohorte réalisée sur des femmes adultes (de 18 à 35 ans), Mok *et al.*<sup>(23)</sup> ont aussi conclu que les titres d'anticorps contre le VPH après la vaccination au GARDASIL<sup>MD</sup> étaient généralement plus faibles chez les patientes qui prenaient des médicaments immunodépresseurs. L'immunosuppression combinée à la prise de prednisolone et de mofétilmycophénolate a été associée à des titres et à des taux de séroconversion (33 %) des sérotypes VPH6 et VPH18 significativement plus faibles, 12 mois après la vaccination, de même qu'à des titres d'anticorps contre le VPH16 significativement plus faibles sept mois après la vaccination. Dans le même ordre d'idées, Heijstek *et al.*<sup>(21)</sup> ont constaté que les moyennes géométriques des concentrations (MGC) des anticorps Ab contre les sérotypes VPH 16 et 18 étaient plus faibles chez les patients atteints de LED comparativement aux groupes témoins en bonne santé trois, sept et douze mois après la vaccination au CERVARIX<sup>MD</sup>, mais pas significativement plus faibles. Dans une étude de cohorte ouverte de petite envergure, évaluée comme étant de mauvaise qualité, réalisée sur des patients médicamentés atteints de LED, un sujet ayant reçu de deux à trois doses de rituximab n'avait aucune réponse anticorps au VPH6 et au VPH18 sept mois après la vaccination, et présentait des réponses anticorps faibles au VPH11 et au VPH16 (la MGC des titres étant de 75 et 65 mMU/mL respectivement)<sup>(22)</sup>.

### III.3.4 Autre immunosuppression thérapeutique

Une étude, évaluée comme étant passable, menée sur des patients atteints de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) a révélé que les taux de séroconversion des patients atteints de la MICI vaccinés au GARDASIL<sup>MD</sup> dépassaient 94 % pour tous les quatre sérotypes, tandis que les TMG d'anticorps contre le VPH sept mois après la vaccination étaient semblables ou dépassaient ceux des groupe témoins en bonne santé historiques<sup>(24)</sup>. Fait intéressant, les patients qui reçoivent des immunomodulateurs (qui n'ont pas été caractérisés davantage) présentaient des titres moyens d'anticorps contre le VPH6 significativement plus faibles par rapport aux patients qui reçoivent un traitement par un inhibiteur TNF- $\alpha$ ; mais dans les deux cas, les niveaux étaient semblables aux titres d'anticorps contre le VPH6 du groupe témoin en bonne santé historique. Tous les autres sérotypes étaient semblables. Les résultats préliminaires de cette étude ont également été communiqués dans un résumé<sup>(25)</sup>.

Une étude, évaluée comme étant passable, comprenant six patients atteints de DMJ, a montré que les MGC d'anticorps contre le VPH16 et le VPH18 étaient significativement plus faibles pour les patients atteints de DMJ, comparativement aux groupes témoins en bonne santé sept mois après leur recrutement, mais semblables à ceux des groupes témoins au bout de 12 mois<sup>(17)</sup>. Ces effets n'ont pas semblé avoir un lien quelconque avec les médicaments immunodépresseurs, puisque les patients atteints de DMJ non médicamentés ont présenté des réponses semblables.

Dans la monographie du produit GARDASIL<sup>MD</sup> et les données du fabricant non publiées en dossier, qui n'ont pu être évaluées en raison de renseignements limités, il était indiqué que de

petits sous-groupes de jeunes filles et de femmes (de 9 à 26 ans ou de 27 à 45 ans) recevant des « stéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs » avaient des TMG semblables pour les quatre types de VPH sept mois après la vaccination par rapport aux sujets vaccinés qui ne prennent ni stéroïdes ni autre immunosuppresseur.

### III.4 Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience congénitale

La seule étude qui a examiné les résultats sur le plan de l'immunogénicité après la vaccination contre le VPH chez les patients atteints d'immunodéficience primaire était une étude de cas de qualité passable réalisée sur une jeune fille de 12 ans atteinte du syndrome de WHIM (verrues, hypogammaglobulinémie, infections et myélokathexis) découlant d'une mutation du récepteur CXCR4<sup>(26)</sup>. Dans l'ensemble, la vaccination au GARDASIL<sup>MD</sup> a provoqué des réponses des titres d'anticorps détectables et des titres d'anticorps anti-VPH neutralisants chez la patiente atteinte de ce syndrome, mais les niveaux de titres d'anticorps semblaient beaucoup plus faibles que chez les adultes vaccinés en bonne santé. Les comparaisons statistiques n'ont pas été possibles. Deux mois après la troisième dose, la patiente atteinte du syndrome de WHIM comptait 400 titres détectables dans le cas des sérotypes VPH6, VPH11 et VPH16, et 100 titres dans le cas du sérotype VPH18. Chez les adultes en bonne santé, la numération des titres d'anticorps a varié entre 6 400 et 102 400 pour tous les quatre sérotypes.

### III.5 Preuve d'innocuité dans les populations infectées par le VIH

**RÉSUMÉ :** Dans l'ensemble, la vaccination des patients infectés par le VIH contre le VPH s'est avérée sûre et bien tolérée. En outre, dans toutes les études réalisées, la vaccination contre le VPH n'a eu aucune incidence sur les niveaux de lymphocytes CD4, ni sur la charge virale du VIH. Malheureusement, la plupart des études ne comprenaient pas de groupes témoins de sujets vaccinés et non infectés, ni de groupes témoins de sujets non vaccinés et infectés par le VIH, aux fins de comparaison. Sur les neuf études pertinentes cernées, trois ont été évaluées comme étant de grande qualité, cinq ont été évaluées comme étant de qualité passable, et la qualité d'un résumé n'a pas pu être évaluée en raison de renseignements limités. Certaines études laissent entendre que les réactions locales ont été plus courantes chez les sujets infectés par le VIH que les groupes témoins non infectés; et une étude, évaluée comme étant de grande qualité, laisse entendre que les réactions locales ont été plus courantes avec le CERVARIX<sup>MD</sup> qu'avec le GARDASIL<sup>MD</sup>. Les événements indésirables graves (EIG) ont été rares et seulement un EIG a été considéré comme étant possiblement lié à la vaccination.

Neuf études, évaluées comme étant de grande qualité et de qualité passable, ont examiné de façon plus approfondie l'innocuité de la vaccination contre le VPH chez les patients infectés par le VIH. Dans le cadre d'une étude, évaluée comme étant de grande qualité, menée par Rainone *et al.* sur des personnes de 13 à 27 ans vaccinées au GARDASIL<sup>MD</sup>, aucun problème d'innocuité important n'a été associé à la vaccination<sup>(4)</sup>. Kojic *et al.*<sup>(7)</sup> ont signalé des symptômes liés au GARDASIL<sup>MD</sup> qui se sont manifestés chez des femmes (entre 13 et 45 ans) infectées par le VIH entre 24 et 48 h après l'administration du vaccin, et aucune préoccupation importante en matière d'innocuité n'a été soulevée. Aucun des groupes témoins non infectés n'était disponible aux fins de comparaison et l'étude a été évaluée comme étant passable. L'événement indésirable le plus fréquent a été des manifestations de douleur, mais parmi les autres observés, il y a notamment eu des événements neurologiques, gastro-intestinaux et cutanés. Deux décès n'ayant aucun lien avec la vaccination sont survenus : un cas imputable à un lymphome et un autre à la méningite. Un participant a subi une réaction allergique et un autre a contracté une fièvre de grade 3. Seize participants ont contracté un cas de fièvre de grade 1 (ou plus) déclaré pendant la période de suivi après la vaccination, et trois participants

ont subi des réactions de grade 2 au point d'injection. Dans l'ensemble, 17 % des participants ont subi des événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus, 11 % d'entre eux ont présenté des signes et des symptômes de grade 3 ou plus et 8 % d'entre eux ont présenté des anomalies de laboratoire de grade 3 ou plus.

Dans un résumé qui n'a pu être évalué en raison de renseignements limités, Vandriel *et al.* ont observé que les filles et les femmes infectées par le VIH, présentaient moins d'EI après avoir été vaccinées au GARDASIL<sup>MD</sup> par rapport aux groupes témoins séronégatifs historiques<sup>(27)</sup>. Dans leur échantillon de 350 filles et femmes, 36 EIG ont été signalés, mais un seul (encéphalopathie) était possiblement lié au vaccin et les effets sont disparus sans séquelles.

Dans une étude évaluée comme étant passable, Giacomet *et al.*<sup>(5)</sup> ont constaté une tendance générale à observer le plus grand nombre de manifestations indésirables locales et systémiques chez les sujets infectés par le VIH, comparativement aux groupes témoins séronégatifs, à la suite de la vaccination au GARDASIL<sup>MD</sup> (sur des sujets de 13 à 27 ans), mais l'étude était insuffisante et ne permettait pas les comparaisons directes entre les groupes. Aucun EIG n'a été signalé.

Dans le cadre d'une étude évaluée comme étant de grande qualité, Toft *et al.*<sup>(13)</sup> ont comparé les symptômes liés à la vaccination d'adultes (de 18 ans et plus) infectés au VIH après leur avoir administré un vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> ou CERVARIX<sup>MD</sup>. Aucun EIG n'a été signalé et les deux vaccins ont été bien tolérés, ne causant que quelques réactions systémiques légères (symptômes pseudogrippaux, maux de tête, nausées). Les réactions au point d'injection ont été les plus courantes dans l'ensemble et elles ont été significativement plus fréquentes dans le groupe vacciné au CERVARIX<sup>MD</sup> que dans le groupe vacciné au GARDASIL<sup>MD</sup> (91,1 %, comparativement à 69,6 %;  $p = 0,02$ ).

Denny *et al.*<sup>(11)</sup> ont signalé des EI semblables pour les femmes (de 18 à 25 ans) infectées par le VIH vaccinées au CERVARIX<sup>MD</sup>, comparativement aux femmes infectées par le VIH qui ont reçu un vaccin de contrôle au sulfate d'aluminium ou aux groupes témoins non infectés dans le cadre d'une étude évaluée comme étant de grande qualité. L'administration du vaccin n'a pas modifié les numérations des lymphocytes CD4+ chez les sujets infectés par le VIH vaccinés contre le VPH, comparativement aux groupes témoins infectés par le VIH ayant reçu un vaccin au sulfate d'aluminium. L'incidence globale des EI locaux et généraux sollicités a été semblable chez les femmes séronégatives et celles infectées par le VIH qui ont été vaccinées; et la plupart des EI locaux et généraux sollicités ont été d'intensité légère ou modérée et sont disparus spontanément. Des EIG ont été signalés par six sujets et aucun d'entre eux n'avait un lien avec la vaccination. Aucun sujet ne s'est retiré en raison d'EIG et aucun décès n'a été signalé.

Dans une étude évaluée comme étant de qualité passable. Kahn *et al.*<sup>(12)</sup> ont constaté que la vaccination de femmes (de 16 à 23 ans) infectées par le VIH au GARDASIL<sup>MD</sup> s'est avérée sûre et bien tolérée et que les réactions étaient semblables à celles des groupes témoins historiques. Un EIG de fatigue a été signalé, mais ce n'était pas lié à la vaccination.

Dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé à double insu réalisé sur des enfants (de 7 à 12 ans) infectés par le VIH évalué comme étant de qualité passable, Levin *et al.*<sup>(10)</sup> ont déclaré que les EI étaient peu fréquents et que leur manifestation a été semblable, autant dans le cas de ceux qui ont été vaccinés au GARDASIL<sup>MD</sup> que ceux qui ont reçu un placebo. Les réactions au point d'injection ont été beaucoup plus courantes chez les sujets qui ont reçu le vaccin, comparativement aux groupes témoins qui ont reçu un placebo, mais aucun EIG n'a été signalé. Fait important à signaler, les EI n'étaient pas différents entre les groupes stratifiés selon

le pourcentage de CD4. De plus, le statut de la numération des lymphocytes CD4 et la charge virale n'ont pas été modifiés par la vaccination.

Wilkin *et al.*<sup>(8)</sup> ont examiné l'effet de la vaccination au GARDASIL<sup>MD</sup> sur des hommes (de 18 ans et plus) infectés par le VIH-1 soumis ou non à un TAR. La vaccination n'a provoqué aucun changement quant à la numération des lymphocytes CD4 ou aux niveaux d'ARN du VIH-1 dans les deux groupes. Des réactions de grade 2 liées à la vaccination sont survenues chez 5 % des participants, y compris un sujet qui a souffert d'acouphènes récurrents possiblement liés à la vaccination – dans ce cas, la troisième dose a été suspendue. Des réactions locales de grades 1 et 2 ont été observées après l'administration de la première dose (18 %), de la deuxième dose (17 %) et de la troisième dose (12 %). Malheureusement, aucun groupe témoin n'était disponible aux fins de comparaison et l'étude a été évaluée comme étant de qualité passable. Aucun EIG n'a été associé à la vaccination.

### III.6 Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise

**RÉSUMÉ :** Sur les 13 publications pertinentes cernées, trois étaient des études de cas. Seulement quatre études ont été évaluées comme étant de grande qualité, tandis que trois ont été évaluées comme étant de qualité passable, cinq ont été qualifiées de mauvaise qualité et un résumé n'a pu être évalué. Dans l'ensemble, la vaccination contre le VPH des patients soumis à une immunosuppression thérapeutique en raison d'une transplantation ou de troubles auto-immuns/inflammatoires s'est avérée sûre et bien tolérée. Des ensembles de données incomplets et un manque général de groupes témoins rendent les comparaisons directes de l'innocuité difficiles à faire. Certaines études de cas indiquent une poussée ou une nouvelle apparition d'une maladie auto-immune, mais des études de cohorte de plus grande envergure indiquent que ces maladies ne sont pas touchées de façon préjudiciable par la vaccination contre le VPH.

#### III.6.1 Transplantation d'organe plein

Deux études, évaluées comme étant de qualité passable, ont examiné l'innocuité du vaccin contre le VPH chez les receveurs de transplantation d'organe plein. Kumar *et al.*<sup>(15)</sup> ont constaté que le vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> s'est avéré sûr et bien toléré par 47 receveurs adultes de transplantation d'organe plein (de 18 à 35 ans) soumis à divers régimes immunosuppresseurs. Aucun rejet aigu n'a été observé et les effets secondaires associés au vaccin étaient semblables aux données relevées sur les groupes témoins historiques. Dans le cadre d'une étude de petite envergure menée par Gomez-Lobo *et al.*<sup>(14)</sup>, le rejet aigu a été observé sur six des quatorze receveurs adolescents de transplantation rénale (de 9 à 17 ans) vaccinés au GARDASIL<sup>MD</sup>, et l'étude a été conclue prématurément en raison de ce facteur. Cependant, l'analyse des données provenant d'une cohorte, du même groupe d'âge, de receveurs de transplantation non vaccinés a indiqué des niveaux de rejet semblables. Une relation entre la modalité de traitement et le rejet aigu n'a pas été examinée de façon approfondie.

#### III.6.2 Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Quatre études et une étude de cas ont examiné l'innocuité de la vaccination contre le VPH chez les patients atteints d'AJI. Heijstek *et al.*<sup>(17)</sup> ont constaté que la vaccination d'adolescentes (de 12 à 18 ans) soumises à divers traitements immunosuppresseurs au CERVARIX<sup>MD</sup> s'est avérée sûre et bien tolérée dans le cadre d'une étude évaluée comme étant de grande qualité. Des rougeurs et ecchymoses au point d'injection ont été signalées plus fréquemment par les groupes témoins en bonne santé, et la fréquence des symptômes généraux était comparable chez les patients et les groupes témoins. Des EIG se sont manifestés plus souvent chez les

patients atteints d'AJI (16 %) par rapport aux groupes témoins en bonne santé (2 %), mais ces effets n'ont pas été considérés comme étant liés à la vaccination en raison de la présence d'affections préexistantes et d'effets associés à la maladie ou au traitement de l'AJI. Fait important à signaler, l'activité de la maladie de l'AJI s'est beaucoup améliorée sept et douze mois après la première administration du vaccin.

Dans le même ordre d'idées, une autre étude évaluée comme étant de grande qualité a permis à Esposito *et al.*<sup>(18)</sup> d'indiquer que la fréquence des réactions locales ou systémiques à la suite de la vaccination au CERVARIX<sup>MD</sup> n'était pas significativement différente entre des patientes d'âge adolescent (12 à 15 ans) atteintes d'AJI et les groupes témoins en bonne santé; en outre, la vaccination n'a pas eu d'effet sur l'activité de cette maladie 12 mois après la première administration du vaccin. Un résumé préparé par Singer *et al.*<sup>(20)</sup> indique également qu'aucun EIG n'a été observé à la suite de la vaccination de femmes (de 9 à 26 ans) atteintes d'AJI au GARDASIL<sup>MD</sup>, mais la quantité de renseignements fournis était insuffisante pour évaluer la qualité de cette étude.

Dans une étude de cohorte évaluée comme étant de mauvaise qualité, Akikusa et Crawford<sup>(19)</sup> ont noté, dans leur analyse de 38 adolescentes et femmes d'âge adulte atteintes de maladies rhumatismales pédiatriques (dont 28 atteintes d'AJI), qu'une patiente atteinte d'AJI a connu une poussée de maladie associée au vaccin quadrivalent contre le VPH. La patiente avait une maladie active et recevait de l'étanercept et du méthotrexate dans le cadre de son traitement pendant la vaccination. L'effet s'est manifesté deux jours après l'administration de la troisième dose et a duré six semaines; il a été dissipé au moyen de la physiothérapie. Aucun autre EIG n'a été signalé, et il convient de noter que le recrutement opportuniste ne permettait pas une surveillance prospective des effets ou des réponses immédiatement après la vaccination; des groupes témoins atteints d'AJI non vaccinés n'étaient pas disponibles pour comparer les taux de poussée de maladie. Une étude de cas<sup>(28)</sup>, évaluée comme étant de mauvaise qualité, indique une manifestation d'AJI liée à l'enthésite quelques jours après l'immunisation contre le VPH au moyen d'un vaccin bivalent, mais aucun traitement immunosuppresseur n'a été décrit.

### III.6.3 Lupus érythémateux disséminé (LED)

Trois études et deux études de cas se sont penchées sur l'innocuité de la vaccination contre le VPH chez les patients atteints de LED qui reçoivent divers traitements immunosuppresseurs. Dans une étude évaluée comme étant de grande qualité, Mok *et al.*<sup>(23)</sup> ont indiqué que la vaccination de patientes d'âge adulte (18 à 35 ans) atteintes de LED au GARDASIL<sup>MD</sup> s'est avérée sûre et bien tolérée. Les EI les plus courants étaient l'érythème et la douleur au point d'injection (5 %), et aucune différence n'a été observée entre les patients atteints de LED et les groupes témoins en bonne santé dans les 12 mois suivant la vaccination. De plus, il n'y a eu aucune hausse de l'indice d'activité de la maladie du LED (SLEDAI) liée à la vaccination chez les patients atteints de LED. Dans le même ordre d'idées, Heijstek *et al.*<sup>(21)</sup> n'ont signalé aucun changement des indices SLEDAI de six adolescents (de 12 à 18 ans) atteints de LED après la vaccination au CERVARIX<sup>MD</sup>, mais cette étude n'a signalé aucun cas d'EIG et a été évaluée comme étant de mauvaise qualité. Soybilgic *et al.*<sup>(22)</sup> ont observé une réduction significative des indices SLEDAI à la suite de la vaccination au GARDASIL<sup>MD</sup> de patients (de 16 à 26 ans) atteints de LED ayant reçu de l'hydroxychloroquine et d'autres médicaments immunodépresseurs; bien que l'étude ait été évaluée comme étant de mauvaise qualité en raison de la petite taille de l'échantillon et de l'absence de groupes témoins.

Deux études de cas, une évaluée comme étant de grande qualité<sup>(29)</sup> et l'autre comme étant de mauvaise qualité<sup>(30)</sup>, ont signalé des poussées de LED ou de polyarthrite rhumatoïde (PR) chez

les adultes à la suite de la vaccination contre le VPH de patients recevant un éventail de traitements immunosuppresseurs.

### III.6.4 Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Jacobson *et al.*<sup>(24)</sup> présentent une étude de cohorte ouverte, évaluée comme étant de qualité passable, combinant des cohortes prospectives et rétrospectives de sujets (de 9 à 26 ans) atteints de la MICI qui ont été vaccinés au GARDASIL<sup>MD</sup> et comparés aux données sur les groupes témoins en bonne santé historiques. L'immunosuppression comprenait des traitements par un inhibiteur TNF- $\alpha$  et des traitements immunomodulateurs. Dans la cohorte prospective, cinq EIG ont été signalés : deux sujets ont été hospitalisés en raison d'exacerbations de la MICI, un en raison d'une pneumonie, un par suite d'une torsion ovarienne secondaire à l'endométriose, un en raison de douleurs aiguës aux sinus. Les deux patients qui ont signalé une exacerbation de la MICI ont montré une colite active deux semaines avant la tenue de l'étude et on croit que tous les EIG n'ont aucun lien avec la vaccination. Parmi les EI bénins signalés, possiblement liés à la vaccination, mentionnons notamment un cas de douleurs aux jambes, un cas de diarrhée, un cas d'éruption cutanée sur le menton, deux cas de douleurs abdominales et un cas de tuméfaction et de douleur intense aux bras.

## IV. LACUNES EN MATIÈRE DE DONNÉES PROBANTES

### IV.1 Aperçu

Une quantité limitée de données probantes sont disponibles sur le sujet de la vaccination contre le VPH pour les populations immunodéprimées et très peu d'entre elles constituent des essais contrôlés randomisés. Les études qui examinent de façon approfondie la vaccination chez ces populations stratifient rarement les résultats en fonction du traitement immunosuppresseur ou de l'état immunitaire fonctionnel.

### IV.2 Priorités en matière de recherche

L'évaluation de l'état immunitaire (p. ex., une numération des lymphocytes CD4) chez les sujets vaccinés soumis à un traitement immunosuppresseur permettrait de mieux repérer les groupes à risque d'un échec du vaccin :

- Comparaison directe et stratification des traitements immunosuppresseurs chez les sujets vaccinés;
- Suivi des sujets immunodéprimés vaccinés afin d'évaluer l'immunité à long terme et l'échec de l'immunisation secondaire;
- Évaluation des doses supplémentaires afin d'améliorer possiblement l'immunogénicité dans les populations immunodéprimées;
- Autres comparaisons directes de la vaccination avant et après la transplantation;
- Évaluation du vaccin nonavalent contre le VPH dans les populations immunodéprimées.

## V. ANALYSE

Dans l'ensemble, le peu de données disponibles sur le sujet présente des obstacles importants à l'interprétation et à l'élaboration éventuelle de recommandations fondées sur des données probantes. L'absence de groupes témoins s'est souvent soldée par des données probantes de moindre qualité et les tailles des échantillons de la plupart des études pertinentes étaient relativement petites. En outre, lorsque les études comprenaient des groupes témoins, plusieurs d'entre elles ne mentionnaient que des données déjà publiées, obtenues à partir de groupes témoins historiques. En les combinant, même si des comparaisons statistiques n'étaient pas toujours effectuées, les études ont indiqué que chez les groupes infectés par le VIH, les personnes présentant de faibles numérations des lymphocytes CD4 ou des charges virales supérieures avaient tendance à connaître les déficits les plus prononcés du point de vue de l'immunogénicité.

Parmi les patients soumis à l'immunosuppression thérapeutique, il n'a pas été possible d'organiser les données probantes selon la modalité de traitement ou la posologie, étant donné que la plupart des études n'ont pas stratifié les résultats en fonction du traitement. Les données probantes étaient généralement présentées selon le type de maladie (p. ex., LED, AJI, transplantation d'organe plein). En conséquence, les études ont été regroupées selon le type de maladie dans le cadre du présent examen de la documentation, mais un ensemble de données idéal aurait permis le regroupement des résultats selon la modalité de traitement ou selon l'efficacité de l'immunosuppression.

## VI. CONCLUSIONS

L'immunogénicité peut être sous-optimale chez des sous-groupes immunodéprimés (séropositifs et soumis à l'immunosuppression thérapeutique), mais les données probantes ne sont pas suffisantes pour appuyer les recommandations précises concernant les différents sous-groupes. Dans les groupes de sujets immunodéprimés ayant des réponses moins importantes au vaccin, les niveaux d'anticorps dépassent toujours habituellement ceux découlant d'une infection naturelle chez les personnes immunocompétentes. Les données probantes n'indiquent pas que l'innocuité des vaccins est différente pour les sous-groupes immunodéprimés.

Pour l'instant, les données probantes ne définissent pas clairement les sous-groupes ou les traitements immunosuppresseurs à risque élevé, mais elles semblent indiquer que l'immunogénicité du vaccin risque d'être réduite si le vaccin est administré après le début du traitement et la transplantation d'un organe plein.

## VII. LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b><i>Abréviation</i></b>	<b><i>Terme</i></b>
AJI	arthrite juvénile idiopathique
ARMM	antirhumatismal modificateur de la maladie
ARN	acide ribonucléique
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CD4	classe de différenciation 4
DMJ	dermatomyosite juvénile
ECR	essai contrôlé randomisé
EI	événement indésirable
EIG	événement indésirable grave
GCI	Guide canadien d'immunisation
HAART	traitement antirétroviral hautement actif
LED	lupus érythémateux disséminé
MGC	moyennes géométriques des concentrations
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MP	monographie de produit
MRP	maladie rhumatismale pédiatrique
PR	polyarthrite rhumatoïde
RA	rejet aigu
SLEDAI	indice d'activité de la maladie du LED
TAR	Traitement antirétroviral
TMG	titre moyen géométrique
TNF $\alpha$	facteur de nécrose tumorale alpha
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VPH	virus du papillome humain

## VIII. REMERCIEMENTS

**Le présent examen de la documentation a été rédigé par :** D<sup>r</sup> M. Tunis et D<sup>re</sup> S. Deeks, et a été approuvé par le CCNI.

**Membres du groupe de travail sur le VPH :** D<sup>re</sup> S. Deeks (présidente), D<sup>re</sup> Eliana Castillo, D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> M. Krajdén, D<sup>re</sup> G. Ogilvie et D<sup>re</sup> C. Sauvageau;

**Membres du CCNI :** D<sup>r</sup> I. Gemmill (président), D<sup>re</sup> C. Quach (vice-présidente), D<sup>re</sup> N. Dayneka, D<sup>re</sup> S. Deeks, D<sup>re</sup> B. Henry, M<sup>me</sup> S. Marchant-Short, D<sup>re</sup> M. Salvadori, D<sup>re</sup> N. Sicard, D<sup>re</sup> W. Vaudry, D<sup>r</sup> D. Vinh, D<sup>r</sup> R. Warrington;

**Représentants de liaison :** D<sup>re</sup> J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D<sup>r</sup> J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation [CAIRE]), D<sup>re</sup> A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), D<sup>re</sup> J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D<sup>r</sup> M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D<sup>re</sup> C. Mah (Association canadienne de santé publique), D<sup>re</sup> D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D<sup>re</sup> A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie [AMMI] Canada), M<sup>me</sup> T. Cole (Comité canadien d'immunisation [CCI]).

**Ancienne représentante de liaison :** M<sup>me</sup> E. Sartison (CCI).

**Représentants d'office :** D<sup>re</sup> (Capc) K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), M<sup>me</sup> G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI]), Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), D<sup>re</sup> G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC]), D<sup>r</sup> J. Gullivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], SC), M<sup>me</sup> J. Pennock (CIMRI, ASPC), D<sup>r</sup> T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC).

**Le CCNI souligne avec reconnaissance la contribution** de la M<sup>me</sup> C. Jensen (CIMRI, ASPC), M. J. Nkanza (CIMRI, ASPC) et de M<sup>me</sup> C. Smalley (Bibliothèque de la santé, SC).

## RÉFÉRENCES

1. Stier E.A., Sebring M.C., Mendez A.E. *et al.* Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Sep;213(3):278-309.
2. Madeleine M.M., Finch J.L., Lynch C.F., *et al.* HPV-related cancers after solid organ transplantation in the united states. *Am J Transplant.* Déc. 2013;13(12):3202-9.
3. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O. *et al.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet.* 7 juil. 2007;370(9581):59-67.
4. Rainone V., Giacomet V., Penagini F. *et al.* Human papilloma virus vaccination induces strong human papilloma virus specific cell-mediated immune responses in HIV-infected adolescents and young adults. *AIDS.* 27 mars 2015;29(6):739-43.
5. Giacomet V., Penagini F., Trabattoni D., *et al.* Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine.* 29 sept. 2014;32(43):5657-61.
6. Weinberg A., Song L.-, Saah A. *et al.* Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis.* 2012 [consulté le 17 déc. 2014];206(8):1309-18.
7. Kojic E.M., Kang M., Cespedes M.S. *et al.* Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis.* 1<sup>er</sup> juil. 2014;59(1):127-35.
8. Wilkin T., Lee J.Y., Lensing S.Y. *et al.* Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 15 oct. 2010;202(8):1246-53.
9. Brophy J., Bitnun A., Raboud J. *et al.* Lower immune response in HIV-positive girls to the qHPV vaccine. Présentation orale et affiche lors de la 8<sup>e</sup> conférence annuelle de la Société internationale sur le SIDA - IAS 2015, Vancouver, C.-B. 2015.
10. Levin M.J., Moscicki A.B., Song L.Y. *et al.* Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):197-204.
11. Denny L., Hendricks B., Gordon C. *et al.* Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in south africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine.* 19 nov. 2013;31(48):5745-53.
12. Kahn J.A., Xu J., Kapogiannis B.G. *et al.* Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis.* Sept. 2013;57(5):735-44.

13. Toft L., Tolstrup M., Muller M. *et al.* Comparison of the immunogenicity of cervarix and gardasil human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2014;10(5):1147-54.
14. Gomez-Lobo V., Whyte T., Kaufman S. *et al.* Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. Mai 2014;18(3):310-5.
15. Kumar D., Unger E.R., Panicker G. *et al.* Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. Sept. 2013;13(9):2411-7.
16. Nailescu C., Slaven J., Saha C. *et al.* The response to human papillomavirus vaccination in pediatric patients before and after kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015;19:80.
17. Heijstek M.W., Scherpenisse M., Groot N. *et al.* Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: A prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 [consulté le 17 déc. 2014];73(8):1500-7.
18. Esposito S., Corona F., Barzon L. *et al.* Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Review of Vaccines*. 2014 [consulté le 17 déc. 2014];13(11):1387-93.
19. Akikusa J.D. et Crawford N.W. Vaccination in paediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 [consulté le 26 mars 2015];16(8).
20. Singer N., Wagner-Weiner L., Nanda K. *et al.* IMMUNIZATION WITH QUADRIVALENT HPV VACCINE (GARDASIL) APPEARS SAFE AND INDUCES ANTIBODY RESPONSE IN JIA: AN INTERIM ANALYSIS. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl2):586-7.
21. Heijstek M.W., Scherpenisse M., Groot N. *et al.* Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2013 [consulté le 17 déc. 2014];40(9):1626-7.
22. Soybilgic A., Onel K.B., Utset T. *et al.* Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female systemic lupus erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr rheumatol online j*. 2013;11:29.
23. Mok C.C., Ho L.Y., Fong L.S. *et al.* Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):659-64.
24. Jacobson D.L., Bousvaros A., Ashworth L. *et al.* Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. Juin 2013;19(7):1441-9.
25. Lu Y., Ashworth L.A., Bousvaros A. *et al.* Immune response to human papillomavirus vaccine (gardasil) in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(5, Supplement 1):S-158,S-159.

26. Handisurya A., Schellenbacher C., Reininger B. *et al.* A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. *Vaccine*. 5 juil. 2010;28(30):4837-41.

27. Vandriel S., Moses E., Blitz S. *et al.* *Safety profile of the quadrivalent HPV vaccine in canadian HIV-positive girls and women.* Affiche présentée lors de la Conférence internationale 2015 sur le virus du papillomavirus, Lisbonne, Portugal. 2015.

28. Akioka S. Bivalent HPV vaccine safety depending on subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Déc. 2014;73(12):e75,2014-206426. Publ. électr. 27 août 2014.

29. Gatto M., Agmon-Levin N., Soriano A. *et al.* Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013 [consulté le 26 mars 2015];32(9):1301-7.

30. Soldevilla H.F., Briones S.F. et Navarra S.V. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus*. Févr. 2012;21(2):158-61.

## Annexe A : Stratégie et résultats de recherche

Les termes de recherche formatés pour les bases de données respectives sont décrits ci-dessous; cette liste a été élaborée en collaboration avec une bibliothécaire à la Bibliothèque de santé. Veuillez prendre en note le tableau de MEDLINE pour obtenir une répartition des concepts de recherche.

### OvidMEDLINE

Base(s) de données : **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) et Ovid OLDMEDLINE(R)** de 1946 à aujourd'hui (26 mars 2015)

**Tableau 2. Stratégie de recherche**

N°	Recherches	Résultats
1	Vaccins contre le virus du papillome/	4 433
2	((« HPV » or papillomavirus) adj4 (vaccin* or immuniz* or immunis* or innocul*)) or (gardasil or cervarix).tw.	5 843
3	1 ou 2	6 762
4	((vaccin* or immuniz* or immunis* or innocul*) adj5 (effective* or efficac* or immunogenic* or safe*).tw.	42 947
5	(protect* or immunogenic* or antibod* or seroconver* or seropositiv* or seronegativ* or titre or titres or titer or titers or gmt or gmc or noninferior* or non-inferior* or wart* or cin3* or cin2* or cin1* or infect*).tw.	2 363 316
6	or preschool* or pre?school* or teen or teens or teenager* or youth or youths or pre?teen* or preteen* or men or man or mens or mans or woman or womans or women or womens or adulthood* or people or peoples or person or persons or human or humans or subject or subjects or participant* or patient*).tw.	15 034 875
7	Immunodeficiency Syndrome/ or Steroids/ or Radiotherapy/ or (immunocompromi* or immunosuppress* or immunodeficien* or rheumatol* or transplant* or HIV or chemotherap* or radiation or steroid* or autoimmun* or auto?immun* or biologic or biologics).tw.	1 913 223
8	3 et 4 et 5 et 6 et 7	130

(Papillomavirus Vaccines/ or ((« HPV » or papillomavirus) adj4 (vaccin\* or immuniz\* or immunis\* or innocul\*)) or (gardasil or cervarix).tw.) and ((vaccin\* or immuniz\* or immunis\* or innocul\*) adj5 (effective\* or efficac\* or immunogenic\* or safe\*).tw. and (protect\* or immunogenic\* or antibod\* or seroconver\* or seropositiv\* or seronegativ\* or titre or titres or titer or titers or gmt or gmc or noninferior\* or non-inferior\* or wart\* or cin3\* or cin2\* or cin1\* or infect\*).tw. and (humans/ or (child\* or boy or girl or boys or girls or infant\* or toddler\* or kid or kids or preschool\* or pre?school\* or teen or teens or teenager\* or youth or youths or pre?teen\* or preteen\* or men or man or mens or mans or woman or womans or women or womens or adulthood\* or people or peoples or person or persons or human or humans or subject or subjects or participant\* or patient\*).tw.) and (Immunocompromised Host/ or exp Autoimmune Diseases/ or Transplants/ or Rheumatology/ or Rheumatic Diseases/ or HIV Infections/ or Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or Steroids/ or Radiotherapy/ or (immunocompromi\* or immunosuppress\* or

immunodeficien\* or rheumatol\* or transplant\* or HIV or chemotherap\* or radiation or steroid\* or autoimmun\* or auto?immun\* or biologic or biologics).tw.)

### **Bibliothèque Cochrane**

#1 (((HPV or Papillomavirus) and (Vaccin\* or immuniz\* or immunis\* or innocul\*)) or (Gardasil or Cervarix)):ti,ab,kw (Des variations de ces mots ont fait l'objet de recherches)

#2 MeSH descriptor : [Immunocompromised Host] explode all trees

#3 (immunocompromi\* or immunosuppress\* or immunodeficien\* or rheumatol\* or transplant\* or HIV or chemotherap\* or radiation or steroid\* or autoimmun\* or auto?immun\* or biologics):ti,ab,kw (Des variations de ces mots ont fait l'objet de recherches)

#4 (#2 or #3) and #1

(25 résultats)

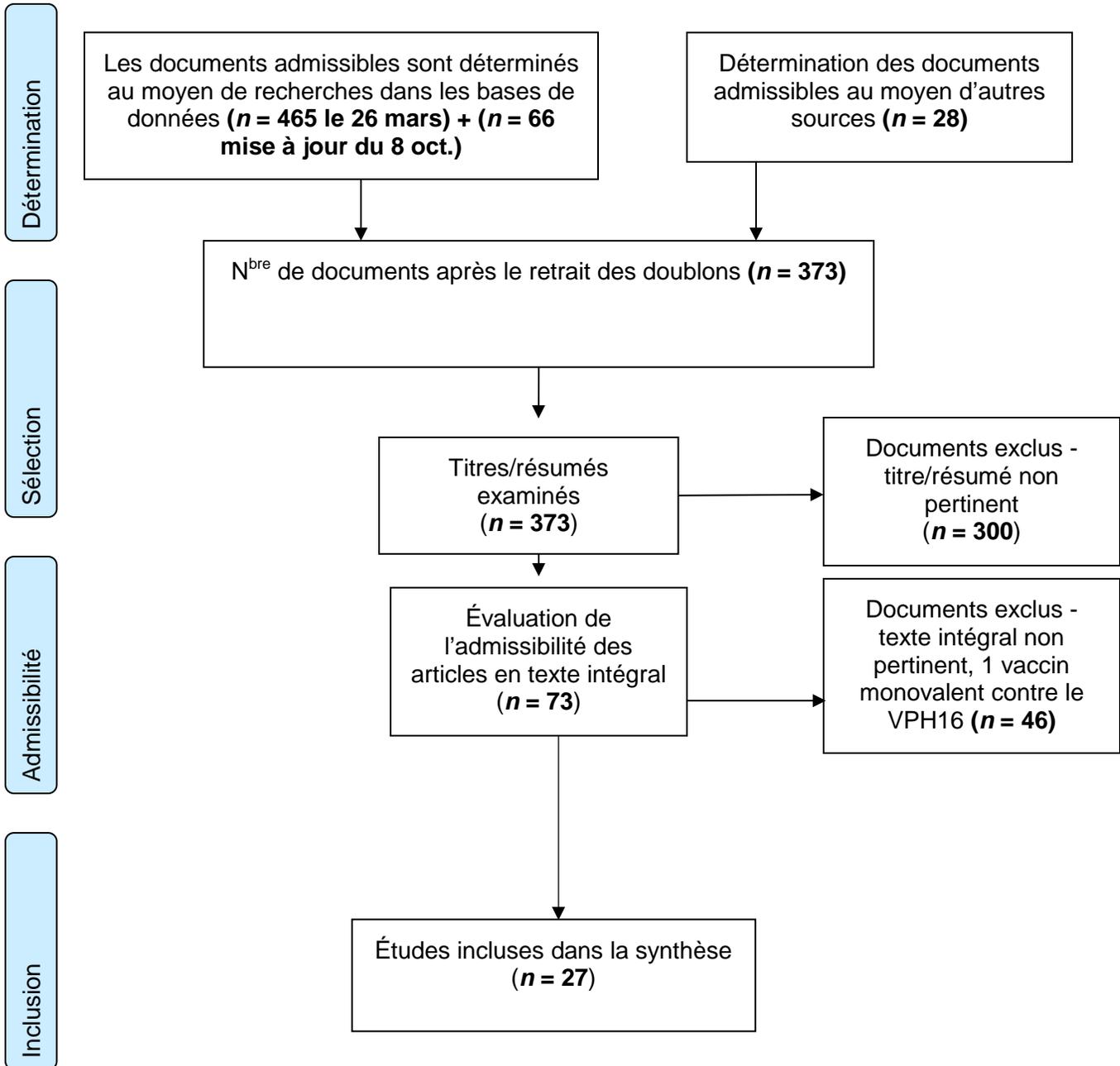
### **SCOPUS**

((TITLE-ABS-KEY((«HPV» OR papillomavirus) W/4 (vaccin\* OR immuniz\* OR immunis\* OR innocul\* )) OR TITLE-ABS-KEY(gardasil OR cervarix))) AND (TITLE-ABS-KEY(( vaccin\* OR immuniz\* OR immunis\* OR innocul\* ) W/5 ( effective\* OR efficac\* OR immunogenic\* OR safe\*)) AND (TITLE-ABS-KEY(( protect\* OR immunogenic\* OR antibod\* OR seroconver\* OR seropositiv\* OR seronegativ\* OR titre OR titres OR titer OR titers OR gmt OR gmc OR noninferior\* OR non-inferior\* OR wart\* OR cin3\* OR cin2\* OR cin1\* OR infect\* ))) AND (TITLE-ABS-KEY( child\* OR boy OR girl OR boys OR girls OR infant\* OR toddler\* OR kid OR kids OR preschool\* OR pre?school\* OR teen OR teens OR teenager\* OR youth OR youths OR pre?teen\* OR preteen\* OR men OR man OR mens OR mans OR woman OR womans OR women OR womens OR adulthood\* OR people OR peoples OR person OR persons OR human OR humans OR subject OR subjects OR participant\* OR patient\* )) AND (TITLE-ABS-KEY((immunocompromi\* OR immunosuppress\* OR immunodeficien\* OR rheumatol\* OR transplant\* OR HIV OR chemotherap\* OR radiation OR \*steroid OR autoimmun\* OR auto?immun\* OR biologic OR biologics))) AND ( LIMIT-TO(DOCTYPE,«re» ) OR LIMIT-TO(DOCTYPE,«ar» ) OR LIMIT-TO(DOCTYPE,«cp» ) ) AND ( LIMIT-TO(LANGUAGE,«English» ) OR LIMIT-TO(LANGUAGE,«French» ) )

310 documents résultants

## Annexe B : Organigramme

Vaccination contre le VPH des populations immunodéprimées. 26 mars 2015, dernière mise à jour : le 8 octobre 2015



## Annexe C : Niveau de données probantes selon la méthodologie de la recherche et de la cote de qualité des données probantes (validité interne)

**Tableau 3. Niveau de données probantes selon la conception de la recherche**

Niveau	Description
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

**Tableau 4. Cote de qualité des preuves (validité interne)**

Cote de qualité	Description
Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la conception*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la conception*, mais ne comporte aucune « lacune fatale ».
Mauvaise	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.

\*Les critères précis de la conception générale sont décrits dans la publication de Harris R.P., Helfand M., Woolf S.H. *et al.* Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20:21-35.

## Annexe D : Résumé des données probantes liées à l'immunogénicité

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Rainone, V. <i>et al.</i> , 2015 <sup>(4)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	<p>Étude clinique ouverte longitudinale prospective non randomisée contrôlée</p> <p>Clinique pédiatrique des maladies infectieuses à l'Hôpital L. Sacco, Université de Milan (Italie).</p>	<p><i>n</i> = 46 hommes (20) et femmes (26) infectés par le VIH (13 à 27 ans)</p> <p><i>n</i> = groupe témoin de 46 sujets séronégatifs du même groupe d'âge aux fins de comparaison.</p>	<p>Acquis : Infection au VIH</p> <p>Cliniquement asymptomatique, numération des lymphocytes CD4<sup>+</sup> ≥350 cellules/mm<sup>3</sup>, bonne conformité au traitement antirétroviral hautement actif (HAART), au moins deux périodes de suppression du VIH-ARN (moins de 37 copies/mL) pendant six mois avant le recrutement.</p>	<p>Les réponses cellulaires à la vaccination ont été mesurées 0, 3, 7 ou 12 mois après le recrutement.</p> <p>Dans l'ensemble, les réponses cellulaires à l'immunisation ont été comparables entre les participants séropositifs et les groupes témoins en bonne santé.</p> <p>Une augmentation de la numération des lymphocytes T CD4 et CD8 naïfs et à mémoire centrale, de même que de la numération des lymphocytes T CD4 et CD8 activés, a été observée dans les deux groupes trois mois après le recrutement.</p> <p>Une diminution de la numération des lymphocytes T CD4 effecteurs à mémoire a été observée sept mois après le recrutement chez les patients infectés par le VIH, mais pas chez les groupes témoins en bonne santé. Autrement, aucune différence dans les changements de numération des lymphocytes T CD4 ou CD8 n'a été observée entre les patients infectés par le VIH et les groupes témoins en bonne santé après la vaccination.</p> <p>Les numérations de lymphocytes T CD4 sécréteurs d'IL-2 et d'IFN<math>\gamma</math> (et de</p>	II-2	Grande

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH										
DÉTAILS DE L'ÉTUDE										
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité			
					lymphocytes T CD8 sécréteurs d'IFN $\gamma$ ) propres au VPH ont connu des hausses significatives dans les deux groupes au bout de 3 et 48 mois. Une hausse des lymphocytes T CD8 exprimant le récepteur TNF $\alpha$ , la perforine et le granzyme B propres au VPH a également été observée.					
Brophy, J. <i>et al.</i> , 2015 <sup>(9)</sup> [résumé]	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude ouverte, multicentrique	<i>n</i> = 32 jeunes filles de 9 à 13 ans infectées par le VIH <i>n</i> = 260 jeunes filles séronégatives du même groupe d'âge formant le groupe témoin historique	Acquis : Infection au VIH  Numération médiane (intervalle interquartile) des lymphocytes CD4 de 692 cellules/ $\mu$ L (547-929) 59 % avaient une charge virale supprimée (moins de 50 copies)	Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0, 7, 12, 18 et 24 mois après le recrutement.  100 % des jeunes filles atteintes du VIH qui ont reçu trois doses de Gardasil <sup>MD</sup> avaient fait une séroconversion au bout de sept mois après l'administration du premier vaccin. Les jeunes filles infectées par le VIH qui avaient une charge virale supprimée présentaient des niveaux de TMG beaucoup plus élevés, comparativement aux sujets ayant une charge virale non supprimée. Les niveaux de TMG pour les quatre sérotypes ont été significativement plus faibles chez les jeunes filles infectées par le VIH qu'au sein des groupes témoins historiques du même groupe d'âge 7 et 24 mois après l'administration du premier vaccin et ont semblé diminuer plus rapidement.  Voici les TMG au bout de sept mois : <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Type de</td> <td><b>VIH+</b> TMG (IC à</td> <td><b>VIH-</b> historiques</td> </tr> </table>	Type de	<b>VIH+</b> TMG (IC à	<b>VIH-</b> historiques	II-2	S.O. (Évaluation en attente de publication des résultats complets)
Type de	<b>VIH+</b> TMG (IC à	<b>VIH-</b> historiques								

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH																							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE																							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents			Niveau des données probantes	Qualité														
					<table border="1"> <tr> <td>VPH</td> <td>95 %)</td> <td>TMG (IC à 95 %)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>844 (546-1 304)</td> <td>1 856 (1 571-2 192)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>971 (651-1 468)</td> <td>2 096 (1 869-2 350)</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>4 924 (3 402-7 128)</td> <td>7 640 (6 561-8 896)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>703 (408-1 212)</td> <td>1 703 (1 489-1 946)</td> </tr> </table>	VPH	95 %)	TMG (IC à 95 %)	6	844 (546-1 304)	1 856 (1 571-2 192)	11	971 (651-1 468)	2 096 (1 869-2 350)	16	4 924 (3 402-7 128)	7 640 (6 561-8 896)	18	703 (408-1 212)	1 703 (1 489-1 946)			
VPH	95 %)	TMG (IC à 95 %)																					
6	844 (546-1 304)	1 856 (1 571-2 192)																					
11	971 (651-1 468)	2 096 (1 869-2 350)																					
16	4 924 (3 402-7 128)	7 640 (6 561-8 896)																					
18	703 (408-1 212)	1 703 (1 489-1 946)																					
					TMG 24 mois après la vaccination : <table border="1"> <tr> <th>Type de VPH</th> <th>VIH+ TMG (IC à 95 %)</th> <th>VIH- historiques TMG (IC à 95 %)</th> </tr> <tr> <td>6</td> <td>122 (60-249)</td> <td>359 (315-410)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>114 (57-229)</td> <td>422 (369-483)</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>688 (374-1 264)</td> <td>1 739 (1 519-1 992)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>71 (31-164)</td> <td>267 (219-324)</td> </tr> </table>			Type de VPH	VIH+ TMG (IC à 95 %)	VIH- historiques TMG (IC à 95 %)	6	122 (60-249)	359 (315-410)	11	114 (57-229)	422 (369-483)	16	688 (374-1 264)	1 739 (1 519-1 992)	18	71 (31-164)	267 (219-324)	
Type de VPH	VIH+ TMG (IC à 95 %)	VIH- historiques TMG (IC à 95 %)																					
6	122 (60-249)	359 (315-410)																					
11	114 (57-229)	422 (369-483)																					
16	688 (374-1 264)	1 739 (1 519-1 992)																					
18	71 (31-164)	267 (219-324)																					
Kojic, E.M. et al., 2014 <sup>(7)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de phase II, ouverte, non randomisée, avec un seul groupe de traitement  États-Unis, Brésil,	N = 315 femmes et jeunes filles (de 13 à 45 ans) ayant une infection au VIH-1 recensée;	Acquis : Infection au VIH  Stratifiées selon les niveaux de lymphocytes CD4 :	Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0 et 7 mois après le recrutement.  Les femmes et jeunes filles des strates A et B qui ont terminé la série de trois doses ont affiché de bons taux de			II-2	Passable (Aucun groupe témoin en bonne santé pour la comparaison de séroconversion et des titres)														

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH																											
DÉTAILS DE L'ÉTUDE																											
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité																				
		Afrique du Sud		<p>Strate A, n = 127 sujets ayant moins de 350 cellules/µL</p> <p>Strate B, n = 95 sujets ayant entre 201 et 350 cellules/µL</p> <p>Strate C, n = 93 sujets ayant 200 cellules/µL ou moins</p>	<p>séroconversion, mais celles ayant une charge d'ARN du VIH supérieure à 10 000 copies/mL et/ou une numération des lymphocytes CD4 égale ou inférieure à 200 cellules/µL (strate C) ont présenté des taux de séroconversion corrélés significativement plus faibles pour tous les quatre sérotypes.</p> <p>% de séroconversion (IC à 95 %) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de VPH</th> <th>Strate A Plus de 350 cellules/µL</th> <th>Strate B 201 à 350 cellules/µL</th> <th>Strate C 200 cellules/µL ou moins</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>96,3 (87,3-99,5)</td> <td>100,0 (92,9-100,0)</td> <td>84,4 (70,5-93,5)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>97,7 (91,9-99,7)</td> <td>98,3 (90,9-100,0)</td> <td>91,9 (82,2-97,3)</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>98,5 (92,0-100,0)</td> <td>98,2 (90,4-100,0)</td> <td>92,9 (82,7-98,0)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>91,0 (82,4-96,3)</td> <td>84,5 (74,0-92,0)</td> <td>75,4 (62,7-85,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dans la strate C, (égale ou inférieure à 200 cellules/µL), la séroconversion a été plus faible pour les sérotypes VPH 6, 11, 16 et 18 chez les femmes ayant un ARN viral supérieur à 400 copies/mL (73 %, 77 %, 81 % et 56 %), comparativement à celles ayant un ARN viral inférieur à 400 copies/mL (89 %, 97 %, 100 % et 91 %); il s'agit d'écart significatifs dans le cas des sérotypes VPH 11, 16 et 18.</p> <p>Les TMG des sujets ayant l'intention de traiter étaient également plus faibles pour tous les sérotypes dans la strate C, comparativement aux strates A et B; et</p>	Type de VPH	Strate A Plus de 350 cellules/µL	Strate B 201 à 350 cellules/µL	Strate C 200 cellules/µL ou moins	6	96,3 (87,3-99,5)	100,0 (92,9-100,0)	84,4 (70,5-93,5)	11	97,7 (91,9-99,7)	98,3 (90,9-100,0)	91,9 (82,2-97,3)	16	98,5 (92,0-100,0)	98,2 (90,4-100,0)	92,9 (82,7-98,0)	18	91,0 (82,4-96,3)	84,5 (74,0-92,0)	75,4 (62,7-85,5)		
Type de VPH	Strate A Plus de 350 cellules/µL	Strate B 201 à 350 cellules/µL	Strate C 200 cellules/µL ou moins																								
6	96,3 (87,3-99,5)	100,0 (92,9-100,0)	84,4 (70,5-93,5)																								
11	97,7 (91,9-99,7)	98,3 (90,9-100,0)	91,9 (82,2-97,3)																								
16	98,5 (92,0-100,0)	98,2 (90,4-100,0)	92,9 (82,7-98,0)																								
18	91,0 (82,4-96,3)	84,5 (74,0-92,0)	75,4 (62,7-85,5)																								

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH																											
DÉTAILS DE L'ÉTUDE																											
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité																				
					<p>les différences ont été significatives seulement dans le cas du sérotype VPH6.</p> <p>TMG exprimés en mMU/mL (IC à 95 %) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de VPH</th> <th>Strate A Plus de 350 cellules/μL</th> <th>Strate B 201 à 350 cellules/μL</th> <th>Strate C 200 cellules/μL ou moins</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>462 (321-667)</td> <td>349 (242-504)</td> <td>137 (82-229)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>477 (362-627)</td> <td>417 (287-607)</td> <td>205 (129-327)</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>1 200 (871-1 654)</td> <td>1 117 (746-1 672)</td> <td>571 (328-994)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>175 (126-243)</td> <td>171 (115-255)</td> <td>94 (59-149)</td> </tr> </tbody> </table>	Type de VPH	Strate A Plus de 350 cellules/μL	Strate B 201 à 350 cellules/μL	Strate C 200 cellules/μL ou moins	6	462 (321-667)	349 (242-504)	137 (82-229)	11	477 (362-627)	417 (287-607)	205 (129-327)	16	1 200 (871-1 654)	1 117 (746-1 672)	571 (328-994)	18	175 (126-243)	171 (115-255)	94 (59-149)		
Type de VPH	Strate A Plus de 350 cellules/μL	Strate B 201 à 350 cellules/μL	Strate C 200 cellules/μL ou moins																								
6	462 (321-667)	349 (242-504)	137 (82-229)																								
11	477 (362-627)	417 (287-607)	205 (129-327)																								
16	1 200 (871-1 654)	1 117 (746-1 672)	571 (328-994)																								
18	175 (126-243)	171 (115-255)	94 (59-149)																								
Giacomet, V. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(5)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	<p>Étude clinique ouverte prospective non randomisée contrôlée de 18 mois</p> <p>Clinique pédiatrique des maladies infectieuses à l'Hôpital L. Sacco, Université de Milan (Italie).</p>	<p><i>n</i> = 46 hommes (20) et femmes (26) infectés par le VIH (de 13 à 27 ans)</p> <p><i>n</i> = groupe témoin de 46 sujets séronégatifs du même groupe d'âge aux fins de comparaison.</p>	<p>Acquis : Infection au VIH</p> <p>Cliniquement asymptomatique, numération des lymphocytes CD4+ ≥350 cellules/mm<sup>3</sup>, bonne conformité au HAART, au moins deux périodes de suppression du VIH-ARN (moins de 37 copies/mL) pendant six mois avant le recrutement au sein de l'étude.</p>	<p>Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0, 1, 3, 7, 12 et 18 mois après le recrutement.</p> <p>Les taux de séroconversion totale propre au VPH sept mois après le recrutement ne sont pas très différents entre les sujets infectés par le VIH (0,85; IC à 95 % : 0,75 à 0,95) et les groupes témoins séronégatifs (0,91; IC à 95 % : 0,83-0,99).</p> <p>Les niveaux des titres des IgG contre le VPH ne sont pas très différents entre les sujets infectés par le VIH et les groupes témoins, mais ils avaient tendance à être plus faibles chez les sujets infectés par le VIH au bout de 7, 12 et 18 mois.</p> <p>Les niveaux de CD4 sont demeurés stables durant la période de l'étude</p>	II-2	Passable (Aucune déclaration des titres/taux de séroconversion n'a été faite pour les sérotypes de VPH distincts)																				

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH															
DÉTAILS DE L'ÉTUDE															
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité								
					(moyenne de 780 cellules/mm <sup>3</sup> , écart-type : 280).										
Denny, L. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(11)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	<p>Essai partiellement randomisé, partiellement à l'insu contrôlé par placebo Phase I/II</p> <p>Un seul centre à Cape Town, en République d'Afrique du Sud</p>	<p><i>n</i> = 120 femmes infectées par le VIH (de 18 à 25 ans);</p> <p><i>n</i> = 30 femmes séronégatives (de 18 à 25 ans)</p> <p>Au bout de 12 mois :  <i>n</i> = 42 femmes séropositives ayant reçu un vaccin contre le VPH; <i>n</i> = 37 femmes séropositives ayant reçu un vaccin de contrôle au sulfate d'aluminium, <i>n</i> = 22 femmes séronégatives ayant reçu un vaccin contre le VPH</p>	<p>Acquis : Infection au VIH</p> <p><u>Séropositives vaccinées contre le VPH</u></p> <p><i>Numération des lymphocytes CD4<sup>+</sup> en cellules/mm<sup>3</sup></i></p> <p>Moins de 200 (3,3 %)                  200 à 500 (57,4 %)                  Plus de 500 (39,9 %)</p>	<p>Les réponses au vaccin ont été mesurées 0, 2, 7 et 12 mois après le recrutement.</p> <p>Proportion élevée de niveaux de départ de VPH 16 et 18 séropositifs avant la vaccination dans tous les groupes (50 %-85,4 %). 100 % des sujets vaccinés contre le VPH étaient séropositifs à la suite de la deuxième dose de vaccin, et ce pourcentage s'est maintenu 12 mois après le recrutement.</p> <p>Les niveaux de TMG étaient beaucoup plus faibles (environ 50 %) chez les sujets séropositifs vaccinés, comparativement aux groupes témoins séronégatifs au bout de 7 et 12 mois; et aucune comparaison statistique n'a été fournie. Malgré cela, les niveaux de TMG séronégatifs au bout de 12 mois étaient encore de 16 à 24 fois plus élevés que les niveaux d'infection naturelle publiés. Les niveaux des TMG d'anticorps contre les sérotypes VPH 16 et 18 ont atteint le point culminant au bout de sept mois dans les deux groupes vaccinés.</p> <p>TMG exprimés en EL.U/mL (IC à 95 %) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Évaluation</th> <th>Type de VPH</th> <th>Séropositives</th> <th>Séronégatives</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7 mois</td> <td>16</td> <td>3 558,2</td> <td>8 168,8</td> </tr> </tbody> </table>	Évaluation	Type de VPH	Séropositives	Séronégatives	7 mois	16	3 558,2	8 168,8	I	Passable (Ne comprend aucune comparaison statistique des réponses des TMG ou des lymphocytes CD4, aucune stratification des réponses selon le niveau de la numération des lymphocytes CD4)
Évaluation	Type de VPH	Séropositives	Séronégatives												
7 mois	16	3 558,2	8 168,8												

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH																							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE																							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents		Niveau des données probantes	Qualité															
					<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>(2 723,6 - 4 648,6)</td> <td>(6 341,0 - 10 523,5)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td></td> <td>1 945,8 (1 451,4 - 2 608,6)</td> <td>3 703,0 (2 502,5 - 5 479,4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">12 mois</td> <td>16</td> <td>748,1 (520,0 - 1 076,3)</td> <td>2 793,6 (2 087,8 - 3 738,0)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>343,1 (236,2 - 498,2)</td> <td>1 021,3 (627,4 - 1 662,6)</td> </tr> </table> <p>La numération des lymphocytes T-CD4+ propres au VPH a augmenté chez les deux groupes vaccinés (séropositifs et séronégatifs), comparativement aux groupes témoins séropositifs non vaccinés; et elle s'est maintenue au bout de 12 mois (aucune analyse statistique n'a été fournie).</p>				(2 723,6 - 4 648,6)	(6 341,0 - 10 523,5)	18		1 945,8 (1 451,4 - 2 608,6)	3 703,0 (2 502,5 - 5 479,4)	12 mois	16	748,1 (520,0 - 1 076,3)	2 793,6 (2 087,8 - 3 738,0)	18	343,1 (236,2 - 498,2)	1 021,3 (627,4 - 1 662,6)		
		(2 723,6 - 4 648,6)	(6 341,0 - 10 523,5)																				
18		1 945,8 (1 451,4 - 2 608,6)	3 703,0 (2 502,5 - 5 479,4)																				
12 mois	16	748,1 (520,0 - 1 076,3)	2 793,6 (2 087,8 - 3 738,0)																				
	18	343,1 (236,2 - 498,2)	1 021,3 (627,4 - 1 662,6)																				
Kahn, J.A. et al., 2013 <sup>(12)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Essai multicentrique ouvert de phase II  14 centres aux États-Unis et à Porto Rico	<i>n</i> = 30 femmes infectées par le VIH ayant reçu un traitement antirétroviral (TAR)  <i>n</i> = 69 femmes infectées par le VIH n'ayant reçu aucun TAR  (de 16 à 23 ans)  <i>n</i> = 267 sujets	Acquis : Infection au VIH  <u>Groupe ayant reçu un TAR</u> <u>Numération des lymphocytes CD4<sup>+</sup> en cellules/mm<sup>3</sup> au moment du recrutement :</u> Moins de 200 (3,3 %) 200 à 349 (16,7 %) 350 ou plus (80,0 %)  <i>Copies virales/mL</i>	<p>Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0, 4 et 7 mois après le recrutement.</p> <p>Dans l'ensemble, les réponses ont été meilleures chez les patientes infectées par le VIH qui ont reçu un TAR par rapport au groupe qui n'a pas reçu ce traitement, tandis que les niveaux de TMG dans le groupe ayant reçu un TAR ont été semblables aux niveaux des groupes témoins historiques.</p> <p>La séroconversion a dépassé 92 % dans tous les groupes pour tous les sérotypes</p>		II-2	Passable (Repose sur les données obtenues auprès des groupes témoins historiques)															

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH

DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité																
			du même groupe d'âge faisant partie de groupes témoins en bonne santé provenant de données historiques publiées	<p>Moins de 400 (93,3) 400 à 999 (3,3 %) 1 000 à 9 999 (3,3 %) 10 000 à 99 999 (0 %) 100 000 ou plus (0 %)</p> <p><u>Groupe n'ayant reçu aucun TAR</u></p> <p>Numération des cellules de CD4<sup>+</sup> par mm<sup>3</sup> au moment du recrutement :</p> <p>Moins de 200 (0 %) 200 à 349 (11,6 %) 350 ou plus (88,4 %)</p> <p>Copies virales/mL</p> <p>Moins de 400 (17,4 %) 400 à 999 (23,2 %) 1 000 à 9 999 (43,5 %) 10 000 à 99 999 (13,0 %) 100 000 ou plus (2,9 %)</p>	<p>sept mois après le recrutement. Le niveau de séroconversion a été significativement plus faible dans le groupe n'ayant pas reçu de TAR que celui observé au sein des groupes témoins historiques pour le VPH18 (92,3 % par rapport à 100 %).</p> <p>Le niveau des TMG d'anticorps contre le VPH dans le groupe n'ayant pas reçu de TAR a été plus bas sept mois après le recrutement que celui du groupe ayant reçu le traitement, et il a notamment été plus faible pour ce qui est des sérotypes VPH 16 et 18 de façon significative. Le niveau des TMG d'anticorps contre le VPH16 et le VPH18 a été significativement plus faible au sein du groupe n'ayant pas reçu de TAR que celui des groupes témoins historiques.</p> <p>Voici les niveaux de TMG, exprimés en mMU/mL (IC à 95 %) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de VPH</th> <th>Traitement antirétroviral</th> <th>Aucun traitement antirétroviral</th> <th>Groupes témoins historiques en bonne santé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>1 294 (334-2 255)</td> <td>658 (313-1 002)</td> <td>582 (527-643)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>1 522 (526-2 518)</td> <td>727 (485-970)</td> <td>697 (618-785)</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>5 046</td> <td>2 393</td> <td>3 892</td> </tr> </tbody> </table>	Type de VPH	Traitement antirétroviral	Aucun traitement antirétroviral	Groupes témoins historiques en bonne santé	6	1 294 (334-2 255)	658 (313-1 002)	582 (527-643)	11	1 522 (526-2 518)	727 (485-970)	697 (618-785)	16	5 046	2 393	3 892		
Type de VPH	Traitement antirétroviral	Aucun traitement antirétroviral	Groupes témoins historiques en bonne santé																				
6	1 294 (334-2 255)	658 (313-1 002)	582 (527-643)																				
11	1 522 (526-2 518)	727 (485-970)	697 (618-785)																				
16	5 046	2 393	3 892																				

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH										
DÉTAILS DE L'ÉTUDE										
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficiência	Résumé des résultats pertinents			Niveau des données probantes	Qualité	
						(2 338-7 755)	(1 252-3 534)	(3 324-4 558)		
					18	979 (302-1 655)	463 (247-679)	801 (694-925)		
					Tendance à ce que le niveau de TMG soit plus faible chez les sujets présentant une charge d'ARN du VIH d'au moins 400 copies/mL (significative dans le cas du sérotype VPH11), mais il semble n'y avoir aucun lien avec les niveaux de CD4.					
Toft, L. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(13)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup> par rapport à CERVARIX <sup>MD</sup>	Essai randomisé à double insu  Hôpital universitaire Aarhus (Danemark)	n = 92 patients séropositifs randomisés (46 vaccinés au CERVARIX <sup>MD</sup> , 46 vaccinés au GARDASIL <sup>MD</sup> ) de plus de 18 ans.  Patients stratifiés selon le sexe et le recours ou non à un HAART.	Acquis : Infection au VIH	Les réponses au vaccin ont été mesurées 0, 7 et 12 mois après le recrutement.  Les deux vaccins ont entraîné des niveaux semblables de TMG d'anticorps contre le sérotype VPH16 entre 7 et 12 mois après le recrutement. Les niveaux de TMG d'anticorps contre le VPH18 ont été significativement plus élevés chez les sujets vaccinés au CERVARIX <sup>MD</sup> , par rapport à ceux qui ont reçu le vaccin au GARDASIL <sup>MD</sup> au bout de sept mois (rapport de TMG de 4,31; IC à 95 % : 2,21-8,40) et de douze mois (rapport de TMG de 4,15; IC à 95 % : 1,95-8,84).  Les réponses des anticorps Ab observées chez les sujets vaccinés au GARDASIL <sup>MD</sup> n'ont pas été différentes d'un sexe ou l'autre, mais les femmes qui ont été vaccinées au CERVARIX <sup>MD</sup> ont présenté des niveaux de TMG 3,16 fois			I	Passable (Aucune déclaration des taux de séroconversion)	

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					plus élevés que ceux des hommes (IC à 95 % : 1,56-6,40) au bout de sept mois; et 4,43 fois plus élevés (IC à 95 % : 1,85-10,6) au bout de douze mois. Les niveaux de TMG chez les femmes vaccinées au CERVARIX <sup>MD</sup> ont été significativement plus élevés que ceux des femmes ayant reçu le vaccin GARDASIL <sup>MD</sup> , autant dans le cas du sérotype VPH16 que du VPH18 au bout de sept et douze mois.		
Weinberg, A. <i>et al.</i> , 2012 <sup>(6)</sup>	Trois doses de GARDASIL <sup>MD</sup> comparativement à quatre doses	Essai ouvert comparatif randomisé  Endroit non précisé	<i>n</i> = 99 (groupe appelé à recevoir quatre doses)  <i>n</i> = 31 (groupe appelé à recevoir trois doses) Enfants infectés par le VIH (7 à 12 ans)	Acquis : Infection au VIH  Numération moyenne de lymphocytes CD4 <sup>+</sup> = 868 ± 367  Tous les sujets sauf deux ont reçu un HAART	Réponses aux vaccins mesurées 1 et 18 mois après l'administration de la dernière dose du vaccin (3 <sup>e</sup> ou 4 <sup>e</sup> ).  Un mois après la troisième dose, la séroconversion s'est produite dans 97 à 100 % des cas pour tous les sérotypes. 18 mois après la troisième dose, le taux de séroconversion a été maintenu à au moins 94 % dans le cas des sérotypes VPH 6, 11 et 16; et 76 % dans le cas du sérotype VPH18.  Dans le groupe appelé à recevoir quatre doses, le taux de séroconversion a été de 100 % pour tous les sérotypes un mois après l'administration de la quatrième dose.  Les titres CLIA ont été significativement plus élevés un mois après l'administration de la dernière dose au sein du groupe appelé à recevoir quatre doses par rapport au groupe appelé à	II-2	Passable (aucun groupe témoin en bonne santé aux fins de comparaison)

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH

DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					<p>recevoir trois doses pour tous les génotypes.</p> <p>Les sécrétions buccales ont été testées afin de déterminer la présence ou non d'immoglobuline A (IgA) ou G (IgG) propre aux sérotypes VPH 16 et 18 un mois après la troisième dose. 69 % des participants ont développé des anticorps IgG contre le VPH16, et 39 % des participants ont développé des anticorps IgG des muqueuses contre le VPH18. Aucun participant n'a développé des anticorps IgA des muqueuses propres au VPH. Les anticorps des muqueuses ne semblent pas avoir été évalués chez les membres du groupe appelé à recevoir quatre doses.</p> <p>60 et 52 % des participants ont développé des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) pour les sérotypes VPH 16 et 31, respectivement, un mois après la troisième dose. La quatrième dose du vaccin n'a pas amélioré les nombres de LTC.</p>		
Levin, M.J. <i>et al.</i> , 2010 <sup>(10)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	ECR à double insu  Endroit non précisé	<i>n</i> = 126 enfants (de 7 à 12 ans) infectés par le VIH  [ <i>n</i> = 96 sujets vaccinés au GARDASIL <i>n</i> = 30 témoins	Acquis : Infection au VIH  Numération moyenne des lymphocytes CD4 = 868 cellules/mm <sup>3</sup> (794-942, IC à 95 %)	<p>Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0 et 7 mois après le recrutement.</p> <p>Au bout de sept mois, le taux de séroconversion chez les sujets vaccinés était de 100 % pour les sérotypes VPH 6, 11 et 16, mais de 90 % pour le sérotype VPH18 dans le groupe 1 (faible % de</p>	I	Passable  (La comparaison repose sur les données obtenues auprès des groupes témoins historiques en bonne santé)

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH

DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité															
			ayant reçu un placebo]	<p>Sujets stratifiés selon le % de lymphocytes CD4 au nadir et de CD4 au dépistage :</p> <p><u>Groupe 1 :</u>                      - % de lymphocytes CD4 au nadir &lt; 15 %;                      - % de lymphocytes CD4 ≥15 % au dépistage                      [moyenne de 29,1 % (IC à 95 % : 26,5-31,6)]</p> <p><u>Groupe 2 :</u>                      - % de lymphocytes CD4 au nadir ≥ 15 %;                      - % de lymphocytes CD4 ≥15 % et &lt; 25 % au dépistage                      [moyenne de 33,6 % (IC à 95 % : 30,7-36,4)]</p> <p><u>Groupe 3 :</u>                      - % de lymphocytes CD4 au nadir ≥ 25 %;                      - % de lymphocytes CD4 ≥25 % au dépistage                      [moyenne de 38,7 % (36,6-40,8; IC à 95 %)]</p>	<p>lymphocytes CD4).</p> <p>Les TMG n'ont pas été très différents d'un groupe de sujets vaccinés à l'autre (les groupes étant stratifiés selon le % de lymphocytes CD4). Les niveaux de titres ont été plus faibles chez les enfants vaccinés infectés par le VIH par rapport aux données historiques (de 30 à 50 % plus faibles dans le cas des sérotypes VPH 6 et 18).</p> <p>Voici les TMG observés (IC à 95 %) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de VPH</th> <th>Infection au VIH</th> <th>Groupes témoins historiques</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>535 (387-379)</td> <td>1 053 (974-1 138)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>1 321 (1 025-1 702)</td> <td>1 587 (1 469-1 715)</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>4 987 (3 685-6 751)</td> <td>6 444 (5 840-7 110)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>845 (547-1 306)</td> <td>1 558 (1 416-1 716)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les niveaux faibles d'anticorps propres au VPH étaient corrélés à une charge virale élevée de façon significative (plus de 5 000 copies/mL, par rapport à moins de 5 000 copies/mL).</p>	Type de VPH	Infection au VIH	Groupes témoins historiques	6	535 (387-379)	1 053 (974-1 138)	11	1 321 (1 025-1 702)	1 587 (1 469-1 715)	16	4 987 (3 685-6 751)	6 444 (5 840-7 110)	18	845 (547-1 306)	1 558 (1 416-1 716)		
Type de VPH	Infection au VIH	Groupes témoins historiques																				
6	535 (387-379)	1 053 (974-1 138)																				
11	1 321 (1 025-1 702)	1 587 (1 469-1 715)																				
16	4 987 (3 685-6 751)	6 444 (5 840-7 110)																				
18	845 (547-1 306)	1 558 (1 416-1 716)																				

Preuve de l'immunogénicité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Wilkin, T. et al., 2010 <sup>(8)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Essai pilote ouvert avec un seul groupe de traitement  8 centres aux États-Unis	n = 100 hommes de 18 ans et plus infectés par le VIH-1.	Acquis : Infection au VIH  <u>Sujets ayant reçu un TAR</u> CD4 ≥ 200 cellules/μL Charge plasmatique de VIH-1 Niveau d'ARN < 200 copies/mL  <u>Aucun TAR</u> CD4 > 350 cellules/μL	Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0 et 7 mois après le recrutement.  Sept mois après le recrutement, les taux de séroconversion chez les patients infectés par le VIH étaient les suivants : VPH6 : 98 % VPH11 : 99 % VPH16 : 100 % VPH18 : 95 %  La numération des lymphocytes CD4, celle des CD4 au nadir et l'âge n'ont pas été associés aux niveaux d'anticorps contre le VPH.  Le résultat positif au test de détection de l'ADN du VPH par culture anale au moment de l'inscription à l'étude a été associé à de plus faibles niveaux d'anticorps contre les sérotypes VPH 11, 16 et 6 après la vaccination.  Le recours à un TAR durant la vaccination a été associé à des niveaux plus élevés d'anticorps contre les sérotypes VPH 16 et 18 après la vaccination.	II-2	Passable (Aucun groupe témoin n'était disponible pour effectuer une comparaison)

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise																						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE																						
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité															
<b>L'immunogénicité chez les receveurs de transplantation</b>																						
Nailescu, C. <i>et al.</i> , 2015 [Résumé] (16)	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte comportant des détails limités (résumé)	<p><math>n = 8</math> à 10 receveurs d'une greffe de rein six mois et plus après la transplantation rénale (TR).</p> <p><math>n = 11</math> filles et garçons (de plus de 9 ans) avant la TR</p>	L'immunosuppression n'est pas décrite dans le résumé.	<p>Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0 et 7 mois après l'inscription à l'étude.</p> <p>Tous les sujets vaccinés avant la TR ont subi une séroconversion pour tous les quatre sérotypes, mais les taux de séroconversion chez les sujets vaccinés après la TR n'ont pas dépassé 80 % quel que soit le sérotype. Seulement 60 % des sujets vaccinés après la TR ont subi une séroconversion dans le cas du sérotype VPH18, ce qui constitue un taux significativement plus faible que le groupe vacciné avant la TR.</p> <p>Les sujets vaccinés après la TR ont présenté des niveaux de TMG significativement plus faibles pour les quatre sérotypes, comparativement aux sujets vaccinés avant la TR.</p> <p>Taux de séroconversion (%) au bout de 7 mois :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de VPH</th> <th>Avant la TR (<math>n = 11</math>)</th> <th>Après la TR (<math>n = 10</math>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>100</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>100</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>100</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>100</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p>TMG au bout de 7 mois</p>	Type de VPH	Avant la TR ( $n = 11$ )	Après la TR ( $n = 10$ )	6	100	70	11	100	70	16	100	80	18	100	60	II-2	S.O. (Évaluation en attente de publication des résultats complets)
Type de VPH	Avant la TR ( $n = 11$ )	Après la TR ( $n = 10$ )																				
6	100	70																				
11	100	70																				
16	100	80																				
18	100	60																				

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise									
DÉTAILS DE L'ÉTUDE									
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents			Niveau des données probantes	Qualité
					Type de VPH	Avant la TR (n = 11)	Après la TR (n = 8)		
					6	225 (68-2 038)	105 (0-622)		
					11	1 281 (292-2 824)	76 (0-4 540)		
					16	3 781 (426-9 179)	129,5 (0-6 975)		
					18	693 (21-5 456)	13,5 (0-999)		
Gomez-Lobo, V. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(14)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Les patients ont été recrutés au Children's National Medical Center (CNMC) et au MedStar Georgetown University Hospital, aux États-Unis.	n = 17 receveurs d'une greffe d'organe plein (de 9 à 17 ans) en état d'immunosuppression stable, plus de six mois après la transplantation.  Seulement n = 9 sujets ont terminé leur série de vaccins (n = 7 greffes de rein; n = 2 greffes de foie).  n = 855 sujets témoins en bonne santé provenant	Acquis : Traitement immunosuppresseur après une transplantation d'organe plein : Mofétilmycophénolate (88,9 %); tacrolimus (77,7 %); prednisone (44,4 %); ciclosporine (14,3 %) Énumérés en fonction du % de sujets qui ont complété le traitement	Les réponses aux vaccins ont été mesurées au bout de 0, 3 et 7 mois après le recrutement.  Tous les patients ayant subi une greffe qui ont terminé la série de trois doses étaient séropositifs sept mois après le recrutement. Après deux doses du vaccin, cinq des sept receveurs de greffe de rein et l'unique receveur de greffe de foie ont subi une séroconversion, qui est faible comparativement aux groupes témoins en bonne santé mentionnés dans la documentation de recherche.  Les niveaux de TMG ont été semblables dans l'ensemble pour tous les sérotypes chez les receveurs de greffe, comparativement aux données tirées des groupes témoins historiques. Les niveaux de TMG contre le VPH6 et VPH16 ont semblé être plus faibles chez	II-2	Passable (Taux d'achèvement de l'étude de seulement 53 % – l'étude a été conclue prématurément en raison de préoccupations en matière d'éthique/de sécurité concernant le rejet aigu (RA) chez les receveurs de greffe de rein, de la faible taille de l'échantillon et du fait qu'elle repose sur des données tirées de groupes		

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise																											
DÉTAILS DE L'ÉTUDE																											
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité																				
			d'études précédentes utilisés aux fins de comparaison.		<p>le receveur d'une greffe de foie, comparativement aux groupes témoins historiques, mais la taille de l'échantillon était petite et aucune comparaison statistique n'a été effectuée.</p> <p>Voici énumérés les TMG :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de VPH</th> <th>Greffe de rein (n = 7)</th> <th>Greffe de foie (n = 1)</th> <th>Groupes témoins en santé historiques (n = 850-855)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>1 056</td> <td>158</td> <td>1 001</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>1 303</td> <td>1 882</td> <td>1 269</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>6 872</td> <td>824</td> <td>5 168</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>1 619</td> <td>1 616</td> <td>1 064</td> </tr> </tbody> </table> <p>Aucune comparaison entre les modalités de traitement immunosuppresseur.</p>	Type de VPH	Greffe de rein (n = 7)	Greffe de foie (n = 1)	Groupes témoins en santé historiques (n = 850-855)	6	1 056	158	1 001	11	1 303	1 882	1 269	16	6 872	824	5 168	18	1 619	1 616	1 064		témoins historiques pour établir ses comparaisons et qu'aucune comparaison statistique n'a été effectuée)
Type de VPH	Greffe de rein (n = 7)	Greffe de foie (n = 1)	Groupes témoins en santé historiques (n = 850-855)																								
6	1 056	158	1 001																								
11	1 303	1 882	1 269																								
16	6 872	824	5 168																								
18	1 619	1 616	1 064																								
Kumar, D. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(15)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Les cliniques de consultation externe à l'Hôpital de l'Université de l'Alberta, Canada.	n = 47 sujets adultes (de 18 à 35 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide. Faisant l'objet d'un traitement immunosuppresseur stable trois mois après la greffe (aucun changement au bout d'un mois).	Acquis : Traitement immunosuppresseur après une transplantation d'organe plein : Aux inhibiteurs de la calcineurine (91,5 % du total), 93 % de ces sujets faisant l'objet d'une immunosuppression au tacrolimus; mofétilmycophénolate (87,5 % du total), 52,4 % de ces sujets	<p>Les réponses au vaccin ont été mesurées 0, 7 et 12 mois après le recrutement.</p> <p>Dans l'ensemble, les réponses ont été faibles comparativement aux groupes témoins mentionnés dans d'autres études publiées. La séroconversion à au moins un sérotype a été de 76,3 % (IC à 95 % : 62,8-89,8 %) chez les patients qui ont reçu trois doses.</p> <p>Les niveaux de titres ont été faibles pour les quatre sérotypes (VPH 6, 11, 16 et 18) 12 mois après la vaccination initiale</p>	II-2	Passable (Aucun groupe témoin de receveurs de greffe immunocompétents ou non traités aux fins de comparaison statistique directe)																				

**Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise**  
**DÉTAILS DE L'ÉTUDE**

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
				faisant l'objet de doses élevées (au moins 2 g/jour); prednisone (76,6 %); sirolimus (6,4 %)	(14,7; 32,6; 36,4 et 11,3 mMU/L respectivement), comparativement aux sujets immunocompétents mentionnés dans d'autres essais publiés. Les receveurs d'une greffe pulmonaire ont présenté des niveaux de titres significativement plus faibles sept mois après la vaccination initiale.  Une tendance vers des taux de réponse plus bas a été observée chez les patients moins d'un an après la transplantation. Les niveaux médians de tacrolimus ont été significativement plus faibles chez les sujets qui répondent au traitement, comparativement à ceux qui n'y répondent pas (6,4 par rapport à 9,4 µg/mL).		

**L'immunogénicité au sein des populations atteintes d'AJI**

Heijstek, M.W. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(17)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	Étude de cohorte observationnelle prospective contrôlée  Patients d'une unité de rhumatologie pédiatrique, Pays-Bas.	n = 123 68 jeunes filles (de 12 à 18 ans) atteintes d'AJI dont l'état est stable. 55 jeunes filles (de 12 à 18 ans) forment les groupes témoins en bonne santé.	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour l'AJI : méthotrexate (36 %); AINS (54 %); autres médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) (9 %); anti-TNFα (13 %); anti-IL-1 (1 %), stéroïdes par voie orale (0 %)	Les réponses au vaccin ont été mesurées 0, 3, 7 et 12 mois après le recrutement.  Toutes les patientes AJI et les jeunes filles dans les groupes témoins en bonne santé étaient séropositives pour ce qui est des sérotypes VPH 16 et 18 au bout de sept mois après le recrutement. Au bout de 12 mois, tous les sujets (à l'exception d'une patiente AJI) sont restés séropositifs aux deux sérotypes.  Les réponses des lymphocytes B à mémoire propres aux sérotypes VPH16	II-2	Grande
---	------------------------	--	--	--	---	------	--------

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise

DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					<p>et VPH18 ont également été examinées dans un échantillon randomisé de participantes au bout de 3, 7 et 12 mois. Cinétique de réponses semblables chez les jeunes patientes AJI et des groupes témoins (le point culminant se trouvant à sept mois), mais l'ampleur des réponses a semblé plus faible chez les patientes AJI 7 et 12 mois après le recrutement. 5 patientes AJI et 2 membres des groupes témoins n'ont présenté aucune réponse des lymphocytes B à mémoire au sérotype VPH16. 3 patientes AJI et 1 membre des groupes témoins n'ont présenté aucune réponse des lymphocytes B à mémoire au sérotype VPH18.</p> <p>Le méthotrexate n'avait pas eu une incidence importante sur les niveaux d'anticorps contre le VPH 16 ou 18 et tous les patientes traitées au méthotrexate étaient séropositives 12 mois après l'administration du premier vaccin. Les concentrations d'anticorps Ab contre le VPH ont semblé plus faibles chez les patientes soumises à un traitement anti-TNF<math>\alpha</math>, mais la différence n'est pas importante (faible nombre de sujets).</p>		
Esposito, S. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(18)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Réalisée sur les patientes d'une	n = 42; 21 jeunes filles (de 12 à 15 ans) atteintes d'AJI	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour l'AJI : Médicaments ARMM	Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0, 6 et 7 mois après le recrutement.	II-2	Grande

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
		unité de rhumatologie pédiatrique à Milan (Italie).	dont l'état est stable. 21 jeunes filles du même groupe d'âge forment les groupes témoins en bonne santé.	(71,4 %); AINS (47,6); étanercept (28,6 %); méthotrexate (23,8 %)	Aucune différence n'a été observée dans les taux de séroconversion par rapport aux groupes témoins en santé sept mois après la première dose.  Les patientes AJI ont présenté une numération significativement moins élevée des TMG d'anticorps Nab ED <sub>50</sub> contre le VPH16 (6 834,38), comparativement aux groupes témoins en bonne santé (12 177,48) au bout de sept mois; aucune différence importante n'a été observée dans le cas des titres d'anticorps contre le VPH18. Aucune différence sur le plan de l'immunogénicité d'une modalité de traitement à l'autre.		
Akikusa, J.D. et Crawford, N.W., 2014 <sup>(19)</sup>	Quadrivalent	Étude de cohorte  Un centre en Australie	n = 38 femmes et jeunes filles entre 11,8 et 24,7 ans (âge médian : 14,5 ans) Maladie rhumatismale pédiatrique (MRP) : AJI (n = 28); LED (n = 6); DMJ (n = 2); sclérodermie (n = 1); maladie de Sjögren (n = 1)	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour les MRP : aucun traitement, ou traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) seulement (7,9 %); médicament ARMM unique ou corticostéroïdes à faible dose (45 %); corticostéroïdes à forte dose (plus de 2,0 mg/kg par jour) ou agents biologiques ou une combinaison de médicament ARMM et	Les réponses aux vaccins ont été mesurées en temps opportun au bout de 0,9 à 23,1 mois (valeur médiane : 1,4 mois) après l'administration de la troisième dose.  Les titres vaccinaux chez les patientes atteintes d'une MRP n'ont pas été significativement différents de ceux des groupes témoins historiques pour tous les quatre sérotypes. Les taux de séroconversion n'ont pas été évalués en raison de l'absence d'échantillons prélevés avant la vaccination.  Une tendance non significative à présenter des niveaux de titres d'anticorps contre les VPH 6, 11 et 16	II-2	Mauvaise (aucune stratification des résultats selon la maladie ou le type de traitement; les titres d'anticorps avant l'administration du vaccin n'ont pas été évalués; les méthodes statistiques ne sont pas décrites)

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
				de corticostéroïdes ou une combinaison de médicaments ARMM (47 %)	plus faibles a été observée chez les patientes qui reçoivent des corticostéroïdes à forte dose (plus de 2,0 mg/kg par jour) ou des agents biologiques, ou une combinaison de médicaments ARMM et d'un corticostéroïde, ou une combinaison de médicaments ARMM, comparativement aux groupes témoins historiques; mais les données n'ont pas été fournies dans l'étude.		
Singer, N. <i>et al.</i> , 2014 [résumé] <sup>(20)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Nombre de centres inconnu	N = 28 femmes et jeunes filles (de 9 à 26 ans) atteintes d'AJI	L'immunosuppression n'est pas décrite dans le résumé.	Les réponses au vaccin ont été mesurées 0, 7 et 12 mois après le recrutement.  Tous les participantes sauf une ont affiché des niveaux de TMG propres au VPH comparables aux groupes témoins pour les quatre sérotypes.	II-2	S.O. (Évaluation en attente de publication des résultats complets)
L'immunogénicité au sein des populations atteintes de LED							
Mok, C.C. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(23)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte de 12 mois  Un centre à Hong Kong, en Chine	n = 100; 50 femmes adultes LED soumises à un traitement immunosuppresseur stable dans les 3 mois suivant le début de leur participation à l'étude, 50 femmes (de 18 à 35 ans) en	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour LED : prednisone (70 %); hydroxychloroquine (66 %); azathioprine (48 %); mofétilmycophénolate (18 %); ciclosporine A (4 %); tacrolimus (10 %); méthotrexate (6 %)	Les réponses au vaccin ont été mesurées 0, 7 et 12 mois après le recrutement.  Des déficiences (côté séroconversion et niveaux de titres d'anticorps) ont été observées chez les patientes LED. Les taux de séroconversion ont été plus faibles que ceux présentés par les groupes témoins 7 et 12 mois après la vaccination, mais ont dépassé 74 % pour tous les sérotypes.	II-2	Grande

**Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise**

**DÉTAILS DE L'ÉTUDE**

<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Modèle de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Source de l'immunodéficience</i>	<i>Résumé des résultats pertinents</i>	<i>Niveau des données probantes</i>	<i>Qualité</i>																														
			bonne santé formant les groupes témoins. 50 autres sujets LED qui se sont ajoutés aux groupes témoins ont été évalués en clinique afin de comparer les poussées/l'innocuité de la maladie.		<p>Taux de séroconversion (en %) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Évaluation</th> <th>Type de VPH</th> <th>Patients atteints de LED</th> <th>Groupes témoins</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">7 mois</td> <td>6</td> <td>74</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>76</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>92</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>76</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">12 mois</td> <td>6</td> <td>82</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>89</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>95</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>76</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table> <p>En général, les titres d'anticorps contre le VPH après la vaccination ont été plus faibles chez les patientes qui prennent des médicaments immunosuppresseurs.</p> <p>L'immunosuppression combinée à la prise de prednisolone et de mofétilmycophénolate a été associée à des titres et à des taux de séroconversion significativement plus faibles pour les sérotypes VPH6 (33 %) et VPH18 (33 %) 12 mois après la vaccination, de même qu'à des titres d'anticorps contre le VPH16 significativement plus faibles (211 mMU; (intervalle interquartile : 2100) sept mois après la vaccination.</p>	Évaluation	Type de VPH	Patients atteints de LED	Groupes témoins	7 mois	6	74	96	11	76	95	16	92	98	18	76	93	12 mois	6	82	98	11	89	98	16	95	98	18	76	80		
Évaluation	Type de VPH	Patients atteints de LED	Groupes témoins																																		
7 mois	6	74	96																																		
	11	76	95																																		
	16	92	98																																		
	18	76	93																																		
12 mois	6	82	98																																		
	11	89	98																																		
	16	95	98																																		
	18	76	80																																		

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Heijstek et al., 2013 <sup>(21)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	Étude observationnelle prospective contrôlée  Unité de rhumatologie pédiatrique, Centre médical universitaire d'Utrecht (Pays-Bas)	n = 61; 6 patients LED; 6 patients DMJ; 49 sujets formant les groupes témoins en bonne santé (12 à 18 ans)	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour LED ou DJ : glucocorticoïdes (n = 6); hydroxychloroquine (n = 2); méthotrexate (n = 2), azathioprine (n = 1), mofétilmycophénolate (n = 1)	<p>Les réponses au vaccin ont été mesurées 0, 3, 7 et 12 mois après le recrutement.</p> <p>Tous les sujets étaient séropositifs pour ce qui est des sérotypes VPH 16 et 18 après avoir terminé la série de trois doses, à l'exception d'un patient DMJ (non soumis à un traitement immunosuppresseur).</p> <p>Les MGC des anticorps Ab contre les sérotypes VPH 16 et 18 étaient plus faibles chez les patients LED, comparativement aux groupes témoins en bonne santé au bout de 3, 7 et 12 mois, mais les écarts n'étaient pas importants.</p> <p>Les MGC des anticorps Ab contre les sérotypes VPH 16 et 18 étaient significativement plus faibles chez les patients DMJ, comparativement aux groupes témoins en bonne santé au bout de 7 mois, mais ils étaient semblables à ceux des groupes témoins 12 mois après le recrutement. La cinétique des réponses est complètement différente entre les patients DMJ et les groupes témoins. Les effets n'ont pas semblé avoir un lien quelconque avec les médicaments immunodépresseurs, puisque les patients non médicamenteux ont présenté des réponses semblables.</p>	II-2	Passable (échantillon du groupe de traitement de petite taille).

## Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise

## DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Soybilgic, A. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(22)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte prospective ouverte, pré- et post-intervention  Cliniques de rhumatologie de l'Université de Chicago (États-Unis)	<i>n</i> = 27 patients (de 12 à 26 ans) atteints de LED suivant un traitement immunosuppresseur stable.	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour LED : hydroxychloroquine (100 %); prednisone (59,2 %); mofétilmycophénolate (33,3 %); azathioprine (33,3 %); méthotrexate (22,2 %)	Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0 et 7 mois après le recrutement. La séroconversion a dépassé 94 % pour tous les sérotypes sept mois après l'administration du vaccin. Un patient qui a reçu du rituximab entre les deuxième et troisième doses ne présentait aucune réponse des anticorps Ab aux sérotypes VPH 6 et 18 sept mois après la vaccination; et de faibles réponses aux sérotypes VPH 11 et 16 (75 titres et 65 mMU/mL). Aucune comparaison des niveaux de titres d'anticorps.	II-2	Mauvaise (Échantillon de petite taille – seulement 20 sujets ont terminé l'étude. Il n'y a aucun groupe témoin de sujets immunocompétents ou atteints de LED non traités pour comparer les résultats de l'immunogénicité ou de la maladie. Aucune comparaison des titres).
Akikusa, J.D. et Crawford, N.W., 2014 <sup>(19)</sup>	Quadrivalent	Étude de cohorte  Un centre en Australie	<i>n</i> = 38 femmes et jeunes filles entre 11,8 et 24,7 ans (âge médian : 14,5 ans) Maladie rhumatismale pédiatrique (MRP); AJI ( <i>n</i> = 28); LED ( <i>n</i> = 6); DMJ ( <i>n</i> = 2); sclérodermie ( <i>n</i> = 1); maladie de Sjögren ( <i>n</i> = 1)	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour les MRP : Aucun traitement, ou traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) seulement (79 %); médicament ARMM unique ou corticostéroïdes à faible dose (45 %); corticostéroïdes à forte dose (plus de 2,0 mg/kg par jour) ou agents biologiques ou une combinaison de	Les réponses aux vaccins ont été mesurées en temps opportun au bout de 0,9 à 23,1 mois (valeur médiane : 1,4 mois) après l'administration de la troisième dose.  Les titres vaccinaux chez les patientes atteintes d'une MRP n'ont pas été significativement différents de ceux des groupes témoins historiques pour tous les quatre sérotypes. Les taux de séroconversion n'ont pas été évalués en raison de l'absence d'échantillons prélevés avant la vaccination.  Une tendance non significative à présenter des niveaux de titres	II-2	Mauvaise (aucune stratification des résultats selon la maladie ou le type de traitement; les titres d'anticorps avant l'administration du vaccin n'ont pas été évalués; les méthodes statistiques ne sont pas décrites)

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise

DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
				médicament ARMM et de corticostéroïdes ou une combinaison de médicaments ARMM (47 %)	d'anticorps contre les VPH 6, 11 et 16 plus faibles a été observée chez les patientes qui reçoivent des corticostéroïdes à forte dose (plus de 2,0 mg/kg par jour) ou des agents biologiques, ou une combinaison de médicaments ARMM et d'un corticostéroïde, ou une combinaison de médicaments ARMM, comparativement aux groupes témoins historiques, mais les données n'ont pas été fournies dans l'étude.		

L'immunogénicité au sein des populations atteintes de la MICI

Jacobson, D.L. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(24)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude ouverte de cohortes prospective et rétrospective  Patients à l'Hôpital pour enfants de Boston ou au Maine Medical Center (États-Unis).	$n = 37$ patients prospectifs (33 ont complété l'étude) et $n = 15$ patients rétrospectifs atteints de la MICI : maladie de Crohn (MC), colite ulcéreuse (CU) ou colite indéterminée (CI) (de 9 à 26 ans). Leurs résultats ont été comparés aux données tirées de groupes témoins historiques.	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour la MICI : <u>Cohorte prospective</u> ( $n = 37$ ) Inhibiteur du TNF- $\alpha$ (51 %); immunomodulateur (49 %)  <u>Cohorte rétrospective</u> ( $n = 15$ ) Inhibiteur du TNF- $\alpha$ (67 %); immunomodulateur (33 %)	Les réponses aux vaccins ont été mesurées 0 et 7 mois après le recrutement dans le cas de la cohorte prospective. La réponse de la cohorte rétrospective (entre 0,5 et 27,2 mois après la 3 <sup>e</sup> dose du vaccin) a été mesurée au moment du recrutement pour évaluer la réponse à long terme. La réponse des groupes témoins historiques a été mesurée sept mois après le recrutement.  Dès l'achèvement de la série de trois doses, tous les participants de la cohorte prospective étaient séropositifs dans le cas des sérotypes VPH 6, 11 et 16, mais 6 % d'entre eux (2 sur 33) n'ont pas fait de séroconversion au VPH18.  Dans l'ensemble, les niveaux de TMG des patients MICI de la cohorte prospective sept mois après le	II-2	Passable (La comparaison repose sur les données obtenues auprès des groupes témoins historiques, la non-infériorité n'a pas été évaluée)
---	------------------------	--	---	--	---	------	---

Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					<p>recrutement étaient semblables ou dépassaient ceux des groupes témoins historiques en bonne santé pour tous les quatre sérotypes.</p> <p>Les patients prospectifs soumis à un traitement par un inhibiteur du TNF-<math>\alpha</math> présentaient des niveaux de titres moyens d'anticorps contre le VPH6 significativement plus élevés (1 511; IC à 95 % : 955-2 393), comparativement aux patients soumis à un traitement par immunomodulateurs (788; IC à 95 % : 526-1 180), mais les deux cohortes présentaient des niveaux de titres d'anticorps contre le VPH6 semblables aux groupes témoins en bonne santé (545,2 pour la cohorte de sujets de 16 à 26 ans; 929,2 pour la cohorte des sujets de 9 à 15 ans). Tous les autres sérotypes étaient semblables.</p> <p>Les patients rétrospectifs (déjà vaccinés) étaient tous séropositifs dans le cas des sérotypes VPH 6, 11 et 16, mais 40 % d'entre eux (6 sur 15) étaient séronégatifs dans le cas du sérotype VPH18 (nombre de titres &lt; 24, essai cLIA). Les titres d'anticorps Ab par cLIA indiquaient une corrélation négative significative entre les niveaux des titres et le nombre de mois écoulés après la troisième dose dans le cas des sérotypes VPH 6, 11 et 18, mais pas dans le cas du VPH16, ce qui laisse</p>		

**Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise**

**DÉTAILS DE L'ÉTUDE**

<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Modèle de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Source de l'immunodéficience</i>	<i>Résumé des résultats pertinents</i>	<i>Niveau des données probantes</i>	<i>Qualité</i>
					présager que la réponse diminue au cours de la première année après la vaccination.		

## Annexe E : Résumé des données probantes liées à l'innocuité

Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Rainone, V. <i>et al.</i> , 2015 <sup>(4)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude clinique ouverte longitudinale prospective non randomisée contrôlée  Clinique pédiatrique des maladies infectieuses à l'Hôpital L. Sacco, Université de Milan (Italie).	<i>n</i> = 46 hommes (20) et femmes (26) infectés par le VIH (de 13 à 27 ans)  <i>n</i> = groupe témoin de 46 sujets séronégatifs du même groupe d'âge aux fins de comparaison.	Acquis : Infection au VIH  Cliniquement asymptomatique, numération des lymphocytes CD4+ $\geq 350$ cellules/mm <sup>3</sup> , bonne conformité au HAART, au moins deux périodes de suppression du VIH-ARN (moins de 37 copies/mL) pendant six mois avant le recrutement.	Aucun problème d'innocuité important n'a été cerné. Voir [Giacomet, V. <i>et al.</i> , 2014, Vaccin] pour obtenir plus de détails	II-2	Grande
Vandriel, S. <i>et al.</i> , 2015 <sup>(27)</sup> [résumé]	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude multicentrique	<i>N</i> = 57 jeunes filles (de moins de 18 ans) infectées par le VIH <i>n</i> = 293 femmes infectées par le VIH. Les 350 sujets ont tous reçu trois doses du vaccin	Acquis : Infection au VIH	Symptômes liés au vaccin signalés jusqu'à 30 jours après chaque dose du vaccin. Aucun problème d'innocuité important n'a été cerné.  La plupart des EI observés ont été des réactions au point d'injection (32 %), de la douleur (31 %), des rougeurs (5 %), une tuméfaction (5 %). Des EI généraux sont survenus sur 19 % des sujets. Sur les 36 EIG signalés, seulement un était possiblement lié au vaccin (encéphalopathie), et il est disparu sans laisser de séquelles. Aucun des groupes témoins séronégatifs	S.O.	S.O. (Évaluation en attente de publication des résultats complets)

Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					n'était disponible pour effectuer une comparaison directe, mais les EI ont été moins importants comparativement à ceux observés chez les groupes témoins historiques séronégatifs.		
Kojic, E.M. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(7)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de phase II, ouverte, non randomisée, avec un seul groupe de traitement  États-Unis, Brésil, Afrique du Sud	N = 315 femmes et jeunes filles (de 13 à 45 ans) ayant une infection au VIH-1 recensée;	Acquis : Infection au VIH  Stratifiées selon les niveaux de lymphocytes CD4 :  <u>Strate A</u> , n = 127 sujets ayant moins de 350 cellules/ $\mu$ L  <u>Strate B</u> , n = 95 sujets ayant entre 201 et 350 cellules/ $\mu$ L  <u>Strate C</u> , n = 93 sujets ayant 200 cellules/ $\mu$ L ou moins	Les symptômes liés au vaccin ont été évalués de 24 à 48 h après la vaccination. Aucun problème d'innocuité important n'a été cerné.  EI commun le plus souvent observé : de la douleur; parmi les autres effets couramment observés, mentionnons des effets neurologiques, gastro-intestinaux et cutanés.  Deux décès non liés au vaccin provenaient de la strate A (un en raison d'un lymphome et un en raison de la méningite). Un participant de la strate B a eu une réaction allergique; un participant de la strate C a développé une fièvre de grade 3. Une fièvre de catégorie 1 ou plus a été signalée chez seize participants durant la période de suivi effectuée après la vaccination. Trois participants provenant de la strate C ont eu des réactions au point d'injection de grade 2. Dans l'ensemble, 17 % des participants ont subi des EI de	II-2	Passable (Aucun groupe témoin de sujets en bonne santé ou de sujets infectés par le VIH non traités n'était disponible aux fins de comparaison directe)

Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					grade 3 ou plus, 11 % étaient des signes et des symptômes de grade 3 ou plus et 8 % étaient des anomalies de laboratoire de grade 3 ou plus.		
Giacomet, V. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(5)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude clinique ouverte prospective non randomisée contrôlée de 18 mois  Clinique pédiatrique des maladies infectieuses à l'Hôpital L. Sacco, Université de Milan (Italie).	N = 46 hommes (20) et femmes (26) infectés par le VIH (de 13 à 27 ans)  N = groupe témoin de 46 sujets séronégatifs du même groupe d'âge aux fins de comparaison.	Acquis : Infection au VIH  Cliniquement asymptomatique, numération des lymphocytes CD4+ ≥350 cellules/mm <sup>3</sup> , bonne conformité au HAART, au moins deux périodes de suppression du VIH-ARN (moins de 37 copies/mL) pendant six mois avant le recrutement.	L'étude montre des tendances générales à observer un niveau plus élevé d'effets locaux et systémiques chez les sujets infectés par le VIH, comparativement aux groupes témoins séronégatifs.  Effets locaux : Douleur (sujets séronégatifs : 18,8 % / sujets séropositifs : 32,6 %) Érythème (sujets séronégatifs : 5,8 % / sujets séropositifs : 11,3 %) Œdème (sujets séronégatifs : 7,2 % / sujets séropositifs : 7,8 %) Induration (sujets séronégatifs : 10,1 % / sujets séropositifs : 12,8 %)  Effets systémiques : Fièvre (sujets séronégatifs : 0 % / sujets séropositifs : 2,8 %) Malaise (sujets séronégatifs : 1,4 % / sujets séropositifs : 7,1 %) Maux de tête (sujets séronégatifs : 2,2 % / sujets séropositifs : 13,5 %)  Aucun EIG n'a été signalé.	II-2	Passable (échantillonnage insuffisant pour les comparaisons directes entre les groupes)

Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Toft, L. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(13)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup> par rapport à CERVARIX <sup>MD</sup>	Essai randomisé à double insu  Hôpital universitaire Aarhus, au Danemark	$n = 92$ patients séropositifs randomisés (46 vaccinés au CERVARIX <sup>MD</sup> , 46 vaccinés au GARDASIL <sup>MD</sup> ) de plus de 18 ans.	Acquis : Infection au VIH  Patients stratifiés selon le sexe et le recours ou non à un HAART.	Symptômes liés au vaccin évalués jusqu'à 15 jours après la vaccination.  Aucun EIG n'a été signalé. Les deux vaccins ont été bien tolérés et n'ont présenté que très peu de réactions systémiques – légères, d'ailleurs (symptômes pseudogrippaux, maux de tête, nausées). Réaction la plus courante : douleur ressentie au point d'injection. Les réactions au point d'injection ont été plus fréquentes au sein du groupe vacciné au CERVARIX <sup>MD</sup> que dans le groupe vacciné au GARDASIL <sup>MD</sup> (91,1 % comparativement à 69,6 %; $p = 0,02$ ). Aucune différence n'a été observée d'un sexe à l'autre dans les réactions au point d'injection.	I	Grande
Denny, L. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(11)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	Essai partiellement randomisé, partiellement à l'insu contrôlé par placebo Phase I/II  Un seul centre à Cape Town, en République d'Afrique du Sud	$n = 120$ femmes infectées par le VIH (de 18 à 25 ans);  $n = 30$ femmes séronégatives (de 18 à 25 ans)  Au bout de 12 mois $n = 42$ femmes	Acquis : Infection au VIH  <u>Séropositives vaccinées contre le VPH</u> -3,3 % des sujets ont présenté une numération de CD4 <sup>+</sup> inférieure à 200 cellules/mm <sup>3</sup> -57,4 % des sujets ont présenté une	L'administration du vaccin n'a pas modifié les numérations de lymphocytes CD4+ chez les sujets séropositifs vaccinés contre le VPH, comparativement aux groupes témoins séropositifs ayant reçu un vaccin au sulfate d'aluminium.  L'incidence globale des EI locaux et généraux sollicités a été semblable chez les femmes séropositives et séronégatives	I	Grande

## Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH

## DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
			séropositives ayant reçu un vaccin contre le VPH; <i>n</i> = 37 femmes séropositives ayant reçu un vaccin de contrôle au sulfate d'aluminium, <i>n</i> = 22 femmes séronégatives ayant reçu un vaccin contre le VPH	numération de CD4 <sup>+</sup> variant entre 200 et 500 cellules/mm <sup>3</sup> -39,3 % des sujets ont présenté une numération de CD4 <sup>+</sup> supérieure à 500 cellules/mm <sup>3</sup>	vaccinées. La plupart de ces EI ont été d'intensité légère ou modérée et sont disparus spontanément. Des douleurs de grade 3 ont été signalées à la suite de 1,9 % des doses au sein du groupe de sujets séropositifs / infectés par le VPH et de 1,2 % des doses au sein du groupe de sujets séronégatifs / infectés par le VPH. Aucun effet local sollicité de grade 3 n'a été observé dans le groupe témoin de sujets séropositifs vaccinés au sulfate d'aluminium.  EI non sollicités les plus souvent signalés : maux de tête (dans 19,7 %; 23,7 % et 13,3 % des cas, respectivement) et infection des voies respiratoires supérieures (dans 16,4 %; 16,9 % et 23,3 % des cas).  Des EIG ont été signalés par six sujets (pas plus de trois par groupe), aucun d'entre eux lié au vaccin. Aucun sujet ne s'est retiré en raison d'EIG et aucun décès n'a été signalé.		
Kahn, J.A. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(12)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Essai multicentrique ouvert de phase II  14 centres aux États-Unis et à Porto Rico	<i>n</i> = 30 femmes infectées par le VIH soumises à un TAR  <i>n</i> = 69 femmes	Acquis : Infection au VIH  <u>Groupe ayant reçu un TAR</u> <u>Numération des</u>	Le vaccin s'est avéré sûr et bien toléré.  48,5 % des participantes infectées par le VIH ont signalé au moins une réaction locale ou systémique.	II-2	Passable (La comparaison repose sur les données obtenues auprès des groupes

Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
			<p>infectées par le VIH non soumises à un TAR</p> <p>(de 16 à 23 ans)</p> <p><i>n</i> = 267 sujets du même groupe d'âge faisant partie de groupes témoins en bonne santé provenant de données historiques publiées</p>	<p><i>lymphocytes CD4+ en cellules/mm<sup>3</sup> lors du recrutement :</i></p> <p>Moins de 200 (3,3 %)</p> <p>200 à 349 (16,7 %)</p> <p>350 ou plus (80,0 %)</p> <p><i>Copies virales/mL</i></p> <p>Moins de 400 (93,3 %)</p> <p>400 à 999 (3,3 %)</p> <p>1 000 à 9 999 (3,3 %)</p> <p>10 000 à 99 999 (0 %)</p> <p>100 000 ou plus (0 %)</p> <p><u>Groupe n'ayant reçu aucun TAR</u></p> <p><i>Numération des cellules de CD4<sup>+</sup> par mm<sup>3</sup> au moment du recrutement :</i></p> <p>Moins de 200 (0 %)</p> <p>200 à 349 (11,6 %)</p> <p>350 ou plus (88,4 %)</p> <p><i>Copies virales/mL</i></p> <p>Moins de 400 (17,4 %)</p> <p>400 à 999 (23,2 %)</p> <p>1 000 à 9 999 (43,5 %)</p> <p>10 000 à 99 999 (13,0 %)</p> <p>100 000 ou plus (2,9 %)</p>	<p>La réaction locale la plus courante a été la douleur (26,3 %). La fièvre était la réaction générale la plus courante (12,1 %), suivie des maux de tête (15,2 %). Ces niveaux ont été semblables à ceux observés chez les groupes témoins historiques en bonne santé. Un EIG signalé a été un état de fatigue, mais ce n'était pas lié au vaccin.</p>		témoins historiques)
Levin, M.J. <i>et al.</i> , 2010 <sup>(10)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	ECR à double insu	<i>n</i> = 126 enfants (de 7 à 12 ans) infectés par le	Acquis : Infection au VIH	Le vaccin s'est avéré sûr et bien toléré.	I	Passable (Aucune comparaison avec

Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
			VIH) [n = 96 sujets vaccinés au GARDASIL <sup>MD</sup> n = 30 témoins ayant reçu un placebo]	Numération moyenne des lymphocytes CD4 = 868 cellules/mm <sup>3</sup> (794-942, IC à 95 %)  Sujets stratifiés selon le % de lymphocytes CD4 au nadir et CD4 au dépistage :  <u>Groupe 1 :</u> - % de lymphocytes CD4 au nadir < 15 %; - % de lymphocytes CD4 ≥15 % au dépistage [moyenne de 29,1 % (IC à 95 % : 26,5-31,6)]  <u>Groupe 2 :</u> - % de lymphocytes CD4 au nadir ≥ 15 %; - % de lymphocytes CD4 ≥15 % et < 25 % au dépistage [moyenne de 33,6 % (IC à 95 % : 30,7-36,4)]  <u>Groupe 3 :</u> - % de lymphocytes CD4 au nadir ≥ 25 %; - % de lymphocytes CD4 ≥25 % au	Les EI ont été peu fréquents et leur occurrence était semblable chez les sujets qui ont reçu le vaccin et ceux qui ont reçu le placebo, mais les réactions au point d'injection ont été beaucoup plus courantes chez les sujets ayant reçu le vaccin par rapport aux groupes témoins qui ont reçu le placebo.  Les EI n'étaient pas différents entre les groupes stratifiés selon le pourcentage de CD4. Dans les 14 jours suivant l'administration du premier vaccin contre le VPH : 25 % des sujets ont signalé des symptômes de grade 1; 29 % ont signalé des symptômes de grade 2; 5 % ont signalé des symptômes de grade 3; et 2 % ont signalé des symptômes de grade 4  Aucun EIG n'a été signalé.  Le statut de la numération des lymphocytes CD4 et la charge virale n'ont pas été modifiés par la vaccination.		des sujets vaccinés en bonne santé)

Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
				dépistage [moyenne de 38,7 % (36,6-40,8; IC à 95 %)]			
Wilkin, T. et al., 2010 <sup>(8)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Essai pilote ouvert avec un seul groupe de traitement  8 centres aux États-Unis	n = 100 hommes de 18 ans et plus infectés par le VIH-1.	Acquis : Infection au VIH  <u>Sujets ayant reçu un TAR</u> CD4 ≥ 200 cellules/μL Charge plasmatique de VIH-1 Niveau d'ARN < 200 copies/mL (numération moyenne de lymphocytes CD4 : 514 cellules/μL au recrutement)  <u>Aucun TAR</u> CD4 > 350 cellules/μL (numération moyenne de lymphocytes CD4 : 544 cellules/μL au recrutement)	Aucun effet de grade 3, 4 ou 5 n'était lié à la vaccination.  Des réactions de grade 2 liées à la vaccination sont survenues chez 5 % des participants, y compris un sujet qui a souffert d'acouphènes récurrents possiblement liés à la vaccination – dans ce cas, la 3 <sup>e</sup> dose a été suspendue. Des réactions locales de grades 1 et 2 ont été observées après l'administration de la première dose (18 %), de la deuxième dose (17 %) et de la troisième dose (12 %).  Les numérations des lymphocytes CD4 des patients soumis à un TAR ont été semblables avant la vaccination (514 cellules/μL) et au bout de 12 semaines (558 cellules/μL) après le recrutement. Les numérations des lymphocytes CD4 des patients non soumis à un TAR ont été semblables avant la vaccination (544 cellules/μL) et au bout de 12 semaines (517 cellules/μL) après le recrutement. Les niveaux d'ARN du VIH-1 ont	II-2	Passable (Aucun groupe témoin n'était disponible pour effectuer une comparaison)

**Preuve de l'innocuité au sein des populations infectées par le VIH**  
**DÉTAILS DE L'ÉTUDE**

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					également été semblables avant et après la vaccination pour les deux groupes.		

**Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise**  
**DÉTAILS DE L'ÉTUDE**

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
-------	--------	-------------------	--------------	------------------------------	---------------------------------	------------------------------	---------

**L'innocuité chez les receveurs de transplantation**

Gomez-Lobo, V. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(14)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Les patients ont été recrutés au Children's National Medical Center (CNMC) et au MedStar Georgetown University Hospital, aux États-Unis.	<i>n</i> = 17 receveurs d'une greffe d'organe plein (de 9 à 17 ans) en état d'immunosuppression stable, plus de six mois avant la transplantation.  Seulement <i>n</i> = 9 sujets ont terminé leur série de vaccins ( <i>n</i> = 7 greffes de rein; <i>n</i> = 2 greffes de foie).  <i>n</i> = 855 sujets témoins en bonne santé provenant d'études précédentes	Acquis : Traitement immunosuppresseur employé après une transplantation d'organe plein : Mofétilmycophénolate (88,9 %); tacrolimus (77,7 %); prednisone (44,4 %); ciclosporine (14,3 %)  Énumérés en fonction du % de sujets qui ont complété le traitement	Le calendrier de mesure des EI n'a pas été indiqué. Parmi les EI observés : fièvre (4 cas), œdème et douleurs au point d'injection (3 cas), acné (1 cas), toux (1 cas), pneumonie (1 cas), diarrhée (1 cas) et maux de tête (1 cas); aucune hospitalisation nécessaire.  L'étude a été conclue prématurément en raison de préoccupations en matière d'éthique/de sécurité concernant le rejet aigu (RA) chez les receveurs de greffe de rein.  Six des quatorze (42,8 %) receveurs d'une transplantation rénale ont fait un RA (3,6 ± 3,4) mois après la dernière dose du vaccin. Sur les sept sujets soumis à la	II-2	Mauvaise (Taux d'achèvement de l'étude de seulement 53 % – étude conclue prématurément en raison de préoccupations en matière d'éthique/de sécurité concernant le RA chez les receveurs de greffe de rein, de la faible taille de l'échantillon et l'échantillonnage est nettement insuffisant pour évaluer la relation entre la
---	------------------------	--	---	---	--	------	--

Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
			utilisés aux fins de comparaison.		<p>série complète de vaccins, un a fait un RA huit mois après l'administration du dernier vaccin. Sur les sept sujets qui n'ont pas été soumis à la série complète de vaccins, cinq ont fait un RA après (2,6 ± 1,8) mois après avoir reçu une dose du vaccin. Le coefficient moyen du niveau de tacrolimus était de 44,5 %.</p> <p>L'analyse des données provenant d'une cohorte, du même groupe d'âge, de receveurs de transplantation non vaccinés a indiqué des niveaux de rejet semblables.</p>		vaccination et le RA)
Kumar, D. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(15)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Cliniques de consultation externe à l'Hôpital de l'Université de l'Alberta (Canada).	<p><i>n</i> = 47 sujets adultes (de 18 à 35 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide. Faisant l'objet d'un traitement immunosuppresseur stable trois mois après la greffe (aucun changement au bout d'un mois).</p> <p>Les réactions locales et systémiques ont été évaluées dans</p>	Acquis : Traitement immunosuppresseur employé après une transplantation d'organe plein : Aux inhibiteurs de la calcineurine (91,5 % du total), 93 % de ces sujets faisant l'objet d'une immunosuppression au tacrolimus; mofétilmycophénolate (87,5 % du total), 52,4 % de ces sujets faisant l'objet de doses élevées (au moins 2 g/jour); prednisone	<p>Le vaccin s'est avéré sûr et bien toléré. Après la première dose, la sensibilité au toucher au point d'injection a été la réaction la plus courante (22,2 %). Après la deuxième dose, la sensibilité au toucher (2,2 %) et la fièvre (2,2 %) ont été les réactions les plus courantes. À la troisième dose, aucune réaction locale ou systémique n'a été observée.</p> <p>Parmi les autres EI observés durant la période d'un an après le recrutement : la virémie à cytomégalovirus (CMV), l'entérite à CMV, l'apparition d'un lymphome, une grossesse imprévue.</p>	II-2	Passable (Aucun groupe témoin de receveurs de greffe immunocompétents ou non traités aux fins de comparaison directe)

**Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise**  
**DÉTAILS DE L'ÉTUDE**

Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
			les 48 heures et 7 jours après l'administration de chaque dose du vaccin et jusqu'à un an après.	(76,6 %); sirolimus (6,4 %)	Trois patientes pour lesquelles une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade histologique (LSIL) a été diagnostiquée au bout de 14, 36 et 36 mois respectivement après avoir été vaccinées étaient toutes séronégatives pour le cas du VPH18 après la vaccination.		

**L'innocuité au sein des populations atteintes d'AJI**

Heijstek, M.W. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(17)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	Étude de cohorte observationnelle prospective contrôlée  Patientes d'une unité de rhumatologie pédiatrique, Pays-Bas	N = 123; 68 jeunes filles (de 12 à 18 ans) atteintes d'AJI dont l'état est stable. 55 jeunes filles (de 12 à 18 ans) forment les groupes témoins en bonne santé.	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour l'AJI : AINS (54 %); méthotrexate (36 %); autres médicaments ARMM (9 %); anti-TNFα (13%); anti-TNFα (13 %); anti-IL-1 (1 %), stéroïdes par voie orale (0 %)	Le vaccin s'est avéré sûr et bien toléré. Les réactions ont été mesurées pendant deux semaines après chaque administration du vaccin.  Des rougeurs et des ecchymoses au point d'injection ont été les réactions les plus fréquemment signalées par les groupes témoins en bonne santé. La fréquence des symptômes généraux était comparable chez les patientes et les groupes témoins. Des EIG se sont manifestés plus souvent chez les patientes AJI (16 %) par rapport aux groupes témoins en bonne santé (2 %), mais ces effets n'ont pas été considérés comme étant liés à la vaccination en raison de la présence d'affections préexistantes et d'effets associés à la maladie ou au traitement de l'AJI.	II-2	Grande
---	------------------------	--	--	--	---	------	--------

Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					L'activité de l'AJI (mesurée par le score JADAS-27) n'a pas empiré, mais elle a connu une amélioration significative au bout de 7 et 12 mois après le recrutement. La vaccination n'a pas eu une incidence négative sur l'AJI, y compris les cas traités au méthotrexate ( $n = 24$ ) ou avec un anti-TNF $\alpha$ ( $n = 9$ ).		
Esposito, S. <i>et al.</i> , 2014 <sup>(18)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Réalisée sur les patientes d'une unité de rhumatologie pédiatrique à Milan (Italie).	$n = 42$ ; 21 jeunes filles (de 12 à 15 ans) atteintes d'AJI dont l'état est stable. 21 jeunes filles du même groupe d'âge forment les groupes témoins en bonne santé.	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour l'AJI : Médicaments ARMM (71,4 %); AINS (47,6); étanercept (28,6 %); méthotrexate (23,8 %)	Le vaccin s'est avéré sûr et bien toléré. Les réactions ont été mesurées pendant deux semaines après chaque administration du vaccin.  D'un point de vue statistique, la fréquence des réactions locales n'était pas différente entre les patientes et les groupes témoins : 42,9 % comparativement à 42,8 % après la première dose; 47,6 % comparativement à 28,6 % après la deuxième dose et 42,8 % comparativement à 38,1 % après la troisième dose. L'incidence des réactions systémiques est marginale, et pas différente d'un groupe à l'autre, d'un point de vue statistique : 14,3 % comparativement à 4,8 % après la première dose; 9,5 % comparativement à 4,8 % après la deuxième dose et 4,8 % comparativement à 4,8 % après la	II-2	Grande

Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					<p>troisième dose.</p> <p>Aucun EIG et aucune fièvre ni démangeaison n'ont été observés dans les groupes.</p> <p>Chez les patientes AJI, aucun changement dans les scores JADAS-27 ou les résultats des analyses en laboratoire n'a été observé jusqu'à 12 mois après le recrutement.</p>		
Akikusa, J.D. et Crawford, N.W., 2014 <sup>(19)</sup>	Quadrivalent	Étude de cohorte Un centre en Australie	n = 38 femmes et jeunes filles entre 11,8 et 24,7 ans (âge médian : 14,5 ans) MRP; AJI (n = 28); LED (n = 6); DMJ (n = 2); sclérodémie (n = 1); maladie de Sjögren (n = 1)	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour les MRP : aucun traitement, ou traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) seulement (79 %); médicament ARMM unique ou corticostéroïdes à faible dose (45 %); corticostéroïdes à forte dose (plus de 2,0 mg/kg par jour) ou agents biologiques ou une combinaison de médicament ARMM et de corticostéroïdes ou une combinaison de médicaments ARMM (47 %)	<p>Une patiente atteinte d'AJI a connu une poussée de maladie à la hanche gauche liée à la vaccination.</p> <p>La patiente avait une maladie active et recevait de l'éтанercept et du méthotrexate dans le cadre de son traitement pendant la vaccination. L'effet s'est manifesté deux jours après l'administration de la troisième dose et a duré six semaines; il a été dissipé au moyen de la physiothérapie.</p> <p>Aucun autre EIG n'a été signalé.</p>	II-2	Mauvaise (L'inscription opportune n'a pas permis d'effectuer la surveillance prospective des effets/réponses immédiatement après la vaccination; aucun groupe témoin non vacciné n'était disponible aux fins de comparaison)

Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Singer, N. et al., 2014 [résumé] <sup>(20)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte  Nombre de centres inconnu	N = 28 femmes et jeunes filles (de 9 à 26 ans) atteintes d'AJI	L'immunosuppression n'est pas décrite dans le résumé.	Aucun EIG n'a été observé au moment de la publication. Les EI comprenaient des manifestations locales et systémiques.	II-2	S.O. (Évaluation en attente de publication des résultats complets)
L'innocuité au sein des populations atteintes de LED							
Mok, C.C. et al., 2013 <sup>(23)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte de 12 mois  Un centre à Hong Kong, en Chine	n = 100; 50 femmes adultes atteintes de LED soumises à un traitement immunosuppresseur stable dans les 3 mois suivant le début de leur participation à l'étude, 50 femmes (de 18 à 35 ans) en bonne santé formant les groupes témoins. 50 autres sujets LED qui se sont ajoutés aux groupes témoins ont été évalués en clinique afin de comparer les poussées / l'innocuité de la maladie.	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour LED : prednisone (70 %); hydroxychloroquine (66 %); azathioprine (48 %); mofétilmycophénolate (18 %); ciclosporine A (4 %); tacrolimus (10 %); méthotrexate (6 %)	Le vaccin s'est avéré sûr et bien toléré. L'EI le plus courant a été l'érythème et des douleurs au point d'injection (5 %). Aucune différence n'a été observée entre les patients LED et les groupes témoins en bonne santé dans les 12 mois suivant la vaccination.  Aucune augmentation de l'indice d'activité de LED après la vaccination chez les patientes atteintes. 10 poussées de LED se sont manifestées au cours de la période de suivi de 12 mois, ce qui ne diffère pas beaucoup du taux observé chez les groupes témoins de sujets LED non vaccinés.	II-2	Grande

Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
Soybilgic, A. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(22)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude de cohorte prospective ouverte, pré- et post-intervention  Cliniques de rhumatologie de l'Université de Chicago (États-Unis)	<i>n</i> = 27 patients (de 12 à 26 ans) atteints de LED suivant un traitement immunosuppresseur stable.	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour LED : hydroxychloroquine (100 %); prednisone (59,2 %); mofétilmycophénolate (33,3 %); azathioprine (33,3 %); méthotrexate (22,2 %)	Le vaccin s'est avéré sûr et bien toléré. Aucune augmentation de l'indice d'activité du LED (SLEDAI). En fait, une réduction significative de l'indice SLEDAI a été observée après la vaccination (4,49; écart-type = 2,8) par rapport à la période précédant la vaccination (6,14; écart-type = 3,7).	II-2	Mauvaise (Échantillon de petite taille – seulement 20 sujets ont terminé l'étude. Il n'y a aucun groupe témoin de sujets immunocompétents ou atteints de LED non traité pour comparer les résultats de l'immunogénicité ou de la maladie.)
Heijstek <i>et al.</i> , 2013 <sup>(21)</sup>	CERVARIX <sup>MD</sup>	Étude observationnelle prospective contrôlée  Unité de rhumatologie pédiatrique, Centre médical universitaire Utrecht (Pays-Bas)	<i>n</i> = 61; 6 patients LED; 6 patients DMJ; 49 sujets formant les groupes témoins en bonne santé (de 12 à 18 ans)	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour LED ou DMJ : glucocorticoïdes ( <i>n</i> = 6); hydroxychloroquine ( <i>n</i> = 2); méthotrexate ( <i>n</i> = 2), azathioprine ( <i>n</i> = 1), mofétilmycophénolate ( <i>n</i> = 1)	Dans le cas des patients LED, l'indice SLEDAI était faible avant (indices de 0 à 8) et après (indices de 0 à 12) la vaccination.  Tous les patients DMJ étaient en rémission avant et après la vaccination.  L'étude ne mentionne rien à propos des EIG.	II-2	Mauvaise (échantillon de petite taille en ce qui concerne le groupe de traitement; aucun groupe témoin de sujets non vaccinés aux fins de comparaison, aucune donnée sur les EIG n'est fournie).
L'innocuité au sein des populations atteintes de la MICI							
Jacobson, D.L. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(24)</sup>	GARDASIL <sup>MD</sup>	Étude ouverte de cohortes prospective et rétrospective  Patients à l'Hôpital	<i>n</i> = 37 patients prospectifs (33 ont complété l'étude) et <i>n</i> = 15 patients	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour la MICI : Cohorte prospective ( <i>n</i> = 37)	Le vaccin est considéré sûr et bien toléré.  Dans la cohorte prospective, cinq EIG signalés : deux sujets	II-2	Passable (Aucun groupe témoin de sujets immunocompétents ou de sujets

Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
		pour enfants de Boston ou au Maine Medical Center (États-Unis).	rétrospectifs atteints de la MICI : maladie de Crohn (MC), colite ulcéreuse (CU) ou colite indéterminée (CI) (de 9 à 26 ans). Leurs résultats ont été comparés aux données tirées de groupes témoins historiques.	Inhibiteur du TNF- $\alpha$ (51 %); immunomodulateur (49 %) Cohorte rétrospective ( $n = 15$ ) Inhibiteur du TNF- $\alpha$ (67 %); immunomodulateur (33 %)	hospitalisés en raison d'exacerbations de la MICI, un en raison d'une pneumonie, un en raison d'une torsion ovarienne secondaire à l'endométriose, un en raison de douleurs aiguës aux sinus. Les deux cas signalés d'exacerbation de la MICI ont montré une colite active deux semaines avant la tenue de l'étude; on croit que tous les EIG n'ont aucun lien avec la vaccination.  Parmi les EI bénins signalés, possiblement liés au vaccin, mentionnons notamment un cas de douleurs aux jambes, un cas de diarrhée, un cas d'éruptions cutanées sur le menton, deux cas de douleurs abdominales et un cas de tuméfaction et de douleur intense aux bras.  La réaction locale la plus courante était une douleur au point d'injection (52 % de cas après l'administration de la 3 <sup>e</sup> dose).		atteints de la MICI non traités n'était disponible aux fins de comparaison directe)

## Annexe F : Résumé des données probantes liées aux études de cas

Études de cas							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
<b>Immunogénicité</b>							
Handisurya, A. <i>et al.</i> , 2010 <sup>(26)</sup>	GARDASIL <sub>MD</sub>	étude de cas	<p>N = 1 jeune fille (de 12 ans) atteinte du syndrome de WHIM, mutation du CXCR4</p> <p>Population de comparaison = 3 adultes immunocompétents (de 28 à 49 ans)</p>	Congénitale : Syndrome de WHIM (mutation du CXCR4)	<p>Échantillons prélevés lors du recrutement et huit semaines après la troisième dose.</p> <p>Dans l'ensemble, la vaccination a provoqué des réponses des titres d'anticorps détectables et des titres d'anticorps anti-VPH neutralisants chez la patiente WHIM, mais les niveaux de titres d'anticorps semblaient beaucoup plus faibles que chez les trois adultes immunocompétents.</p> <p>Deux mois après la troisième dose, des anticorps contre le VPH étaient détectables chez la patiente WHIM et tous les trois adultes faisant partie du groupe de comparaison pour tous les quatre sérotypes. La patiente WHIM comptait 400 titres détectables dans le cas des sérotypes VPH 6, 11 et 16; et 100 titres détectables dans le cas du sérotype VPH18. Comparativement aux adultes du groupe témoin, la numération des titres d'anticorps a varié entre 6 400 et 102 400 pour tous les quatre sérotypes.</p> <p>La neutralisation des pseudovirions</p>	III	Passable (aucune comparaison directe possible d'un point de vue statistique entre la patiente atteinte du syndrome de WHIM et des groupes témoins)

Études de cas							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					<p>au moyen d'un sérum deux mois après la troisième dose est survenue chez la patiente WHIM, la numération des titres d'anticorps contre le VPH6 étant de 50, comparativement à une numération variant entre 1 600 et 25 600 chez les adultes immunocompétents. Neutralisation accompagnée d'une numération de 400 titres d'anticorps contre le VPH11, comparativement à une numération variant entre 1 600 et 6 400 chez les adultes immunocompétents. Neutralisation accompagnée d'une numération de 200 titres d'anticorps contre le VPH16, comparativement à une numération variant entre 1 600 et 6 400 chez les adultes immunocompétents. Aucune neutralisation des pseudovirions (PsVs) du VPH18 n'est survenue au moyen d'un sérum chez la patiente WHIM, ni chez les adultes immunocompétents.</p> <p>Des réponses cellulaires (la prolifération des cellules mononucléées de sang périphérique [PBMC]) ont été détectées <i>in vitro</i> chez la patiente WHIM et chez les adultes immunocompétents en réponse au vaccin GARDASIL<sup>MD</sup> 2, 6 et 8 mois après le recrutement.</p>		

Études de cas							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
<b>Innocuité</b>							
Akioka, S., 2014 <sup>(28)</sup>	Vaccin bivalent contre le VPH	Étude de cas	$n = 1$ patiente atteinte d'AJI (de 15 ans).	Aucun traitement immunosuppresseur antérieur n'a été décrit.	La patiente a connu des antécédents d'épisodes intermittents de douleurs aux fesses et de lumbago deux ans avant la vaccination. Quelques jours après la première dose, la patiente ressentait une douleur persistante, accompagnée d'un œdème articulaire, qui s'est propagée à plusieurs endroits à la suite des doses de vaccin suivantes. Une manifestation d'AJI liée à l'enthésite, soit le phénotype clinique lié à la polyenthésite, a été diagnostiquée chez la patiente. Les chercheurs indiquent que la question à savoir si la vaccination a fait apparaître une maladie sous-jacente ou aggravé une maladie négligée auparavant n'était pas claire.	III	Mauvaise (Aucun résumé de la totalité des réactions locales ou des EIG n'est fourni; l'état immunitaire de la patiente n'est pas clair)
Gatto, M. <i>et al.</i> , 2013 <sup>(29)</sup>	GARDASIL <sub>MD</sub>	Études de cas	$n = 1$ femme (de 19 ans), ayant des antécédents de LED  $n = 5$ autres cas ont également été signalés avec l'apparition de nouveaux épisodes de LED	Acquis : Traitement immunosuppresseur pour LED : La thérapie d'entretien a consisté en l'administration de faibles doses d'hydroxychloroquine et de vitamine D, et les poussées ont été traitées avec des corticostéroïdes	La patiente LED était en rémission clinique complète avant la vaccination, la thérapie d'entretien consistant en l'administration de faibles doses d'hydroxychloroquine et de vitamine D. Symptômes bénins signalés après la première dose : arthralgie légère, dyspnée (aucune anomalie sur la radiographie de la poitrine), lymphadénopathie cervicale, éruptions cutanées. Les symptômes, disparus à la suite d'un traitement à la prednisone (40 mg/jour), s'estompent avec le	III	Grande

Études de cas							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					<p>temps.</p> <p>La patiente a connu une poussée de LED 10 jours après la deuxième dose du vaccin : érythème en papillon très marqué, éruptions cutanées graves, lymphadénopathie cervicale de plus de 3 cm, alopecie, leucopénie, vitesse de sédimentation globulaire élevée, diminution des taux de complément. Les symptômes sont disparus à la suite d'une augmentation de la dose de corticostéroïdes et du niveau de belimumab.</p>		
Soldevilla, H.F. <i>et al.</i> , 2012 <sup>(30)</sup>	« Vaccin contre le VPH » – valence non précisée	Étude de cas	<p><math>n = 1</math> femme (de 58 ans) ayant des antécédents de LED, en rémission depuis huit ans</p> <p><math>n = 1</math> femme (de 45 ans) ayant des antécédents de PR, en rémission depuis un an</p>	<p>Patiente n° 1 S.O.</p> <p>Patiente n° 2 Acquis : Traitement immunosuppresseur pour PR : Thérapie d'entretien (administration de méthotrexate et de faibles doses de stéroïdes).</p>	<p>La patiente n° 1 a reçu deux doses du vaccin contre le VPH qui ont été suivies d'une grave poussée de LED trois mois plus tard.</p> <p>La patiente n° 1 a été hospitalisée pour des épisodes d'érythèmes en papillon et d'éruptions sur le cuir chevelu, de fièvre, de prédisposition à se fatiguer facilement, de ganglions lymphatiques cervicaux, d'hématurie macroscopique et de pâleur. L'investigation a révélé une anémie et une thrombocytopénie graves, une azotémie, une transaminite, une hypocomplémentémie et une néphrite active, de même qu'un indice SLEDAI de 15. Malgré une gestion intensive, la patiente est décédée à l'hôpital une journée</p>	III	Mauvaise (le type de vaccin contre le VPH n'a pas été divulgué; le calendrier d'administration des doses n'est pas clair)

Études de cas							
DÉTAILS DE L'ÉTUDE							
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Source de l'immunodéficience	Résumé des résultats pertinents	Niveau des données probantes	Qualité
					<p>après son admission.</p> <p>La patiente n° 2 a reçu le vaccin contre le VPH (le nombre de doses n'est pas indiqué), suivi d'une nouvelle activité de LED quatre mois plus tard.</p> <p>La patiente n° 2 a présenté les symptômes suivants : fièvre intermittente, faiblesse généralisée, ulcères buccaux, une alopecie, éruption sur le cuir chevelu, photosensibilité, arthrite, pseudo-obstruction intestinale, ascite et modifications du comportement.</p> <p>Les investigations infectieuses et métaboliques ont toutes été négatives. L'imagerie par résonance magnétique a révélé des lésions vasculaires sur les lobes frontal et pariétal. L'examen du liquide céphalo-rachidien, normal, n'a pas favorisé la croissance de micro-organismes. L'échographie abdominale a révélé une ascite. D'autres tests ont révélé une hypocomplémentémie, une vitesse de sédimentation globulaire élevée, une protéinurie accompagnée de sédiments urinaires actifs, un ratio d'anticorps antinucléaire positifs de 1:320 (profil homogène) et la présence d'anticorps positifs anti-</p>		

<b>Études de cas</b>							
<b>DÉTAILS DE L'ÉTUDE</b>							
<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Modèle de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Source de l'immunodéficience</i>	<i>Résumé des résultats pertinents</i>	<i>Niveau des données probantes</i>	<i>Qualité</i>
					ADNdb, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB et anti-histone. L'état de cette patiente s'est amélioré après un traitement par impulsion à la méthylprednisolone, et on a continué à lui administrer de la prednisone et de l'hydroxychloroquine.		