Une déclaration du comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)‡

Mise à jour des recommandations visant le calendrier d'immunisation relatif au vaccin contre le virus du papillome humain (VPH)

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES

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:
Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule

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

Date de publication : Février 2015

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, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de 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.

Cat. : HP40-128/2014F-PDF
ISBN : 978-0-660-23082-5
Pub. : 140392

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les meilleures connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le présent document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la ou des monographies pertinentes sur le produit. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie 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 du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI 4

I. Introduction 6

II. Méthodes 8

III. Épidémiologie 10

IV. Vaccin 10

V. Autres considérations 17

VI. Recommandations 18

VII. Priorités en matière de recherche 20

VIII. Questions liées à la surveillance 21

Tableaux 22

Liste des abréviations 25

Remerciements 28

Références 29

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI

Le tableau suivant résume l'information importante pour les vaccinateurs. Veuillez consulter le reste de la Déclaration pour obtenir plus de précisions.

1. Quoi	Les infections par le virus du papillome humain (VPH) sont les infections transmissibles sexuellement les plus répandues. Il existe plus de 100 types de VPH, classés de manière générale selon qu'ils présentent un risque élevé ou faible. Les types 16 et 18 du VPH à haut risque peuvent causer le cancer du col de l'utérus et le cancer anogénital, ainsi que certains cancers du cerveau et du cou. Les types 16 et 18 du VPH sont à l'origine d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus. Les types de VPH à bas risque peuvent causer des VAG. La plupart des cas (> 90 %) sont causés par les types 6 et 11. L'utilisation de Gardasil[MD] (vaccin VPH4) est autorisée au Canada depuis 2006 pour la prévention des infections des cancers et VAG causées par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH. L'utilisation de Cervarix[MD] (vaccin VPH2) est autorisée au Canada depuis 2010 pour la prévention du cancer du col de l'utérus causé par les types 16 et 18.
2. Qui	Gardasil[MD] ou Cervarix[MD] sont recommandés pour la prévention du cancer et de l'adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus chez : • les filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans; ➢ les femmes âgées de 15 à 26 ans chez qui des anomalies du frottis de Pap ont déjà été détectées, y compris le cancer du col de l'utérus et les condylomes acuminés externes. Gardasil[MD] est recommandé pour la prévention des cancers de la vulve et du vagin, des cancers de l'anus et de leurs précurseurs, ainsi que des VAG chez : • les filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans. Gardasil[MD] est recommandé pour la prévention de la néoplasie intra-épithéliale anale (NIA), du cancer anal et des VAG chez : • les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans; ainsi que les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes; • Cervarix[MD] n'est pas recommandé pour les hommes pour le moment. Gardasil[MD] ou Cervarix[MD] peuvent être administrés aux : • femmes âgées de plus de 26 ans.

	Gardasil[MD] peut être administré aux : • hommes âgés de plus de 26 ans. Les vaccins contre le VPH ne sont pas recommandés pour : • les filles ou les garçons âgés de moins de 9 ans puisqu'on ne dispose pas de données sur l'immunogénicité ou l'efficacité pour ces groupes.
3. Comment	Les vaccins contre le VPH ont été homologués pour une administration en 3 doses distinctes de 0,5 ml : le vaccin VPH2 aux mois 0, 1 et 6 et le vaccin VPH4 aux mois 0, 2 et 6. Depuis le 3 juillet 2014, l'utilisation du vaccin VPH2 est également autorisée chez les filles âgées de 9 à 14 ans au moment de la première injection, dans le cadre d'un calendrier à 2 doses (mois 0 et 6).[(1)] De nouvelles données probantes favorisant un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses plutôt qu'un calendrier à 3 doses ont récemment été résumées et examinées par d'autres groupes consultatifs techniques sur l'immunisation, y compris le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Conformément aux recommandations de ces groupes, le CCNI recommande désormais que les vaccins VPH2 et VPH4 soient administrés aux personnes non immunodéprimées âgées de 9 à 14 ans en 2 doses distinctes de 0,5 ml au mois 0 et entre les mois 6 et 12. Les personnes infectées par le VIH immunodéprimées et immunocompétentes, ainsi que les personnes âgées d'au moins 15 ans qui n'ont pas reçu de doses du vaccin contre le VPH devraient continuer à recevoir 3 doses de vaccin contre le VPH. Comme l'évanouissement après la vaccination est plus commun chez les jeunes personnes, il est très important d'observer chaque vacciné pendant une période de 15 minutes après l'administration du vaccin afin d'éviter de graves blessures en cas d'un épisode de syncope.
4. Pourquoi	En l'absence de vaccination, on estime que 75 % des Canadiens sexuellement actifs auront une infection au VPH transmissible sexuellement au cours de leur vie. Même s'ils sont déjà infectés par un ou plusieurs types de VPH visés par le vaccin, le vaccin procurera une protection contre d'autres types de VPH contenus dans le vaccin. Les femmes doivent consulter un professionnel de la santé pour effectuer régulièrement un dépistage du cancer du col de l'utérus (c.-à-d. le test Pap), qu'elles soient vaccinées ou non contre le VPH. Un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses pour les personnes immunocompétentes de 9 à 14 ans devrait offrir une protection immunitaire semblable à celle d'un calendrier à 3 doses pour les personnes immunocompétentes de 9 à 26 ans. On peut considérer qu'il permet de faire des économies et qu'il présente d'autres avantages individuels et programmatiques.

I. INTRODUCTION

La présente déclaration vise à déterminer le calendrier optimal d'immunisation contre le VPH des groupes pour lesquels le vaccin est recommandé au Canada, et à résumer les données probantes examinées par d'autres groupes consultatifs techniques sur l'immunisation, y compris le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur l'immunisation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en ce qui concerne l'effet d'un calendrier de vaccination contre le VPH à 2 doses par rapport au calendrier à 3 doses homologué pour les vaccins bivalents (Cervarix[MD] [VPH2]) et quadrivalents (Gardasil[MD] [VPH4]) contre le VPH. Depuis mai 2013, l'utilisation de Cervarix[MD] est autorisée pour les filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans (contre 10 à 26 ans auparavant). Le 3 juillet 2014, l'utilisation de Cervarix[MD] a été autorisée au Canada dans le cadre d'un calendrier à 2 doses (mois 0 et 6) chez les filles âgées de 9 à 14 ans au moment de la première injection.

La présente déclaration :

- fournira un aperçu des recommandations précédentes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour l'immunisation contre le VPH;
- présentera l'objectif national en matière d'immunisation contre le VPH et la situation actuelle des programmes d'immunisation contre le VPH au Canada;
- résumera les données probantes examinées et les recommandations basées sur ces données faites par d'autres groupes consultatifs techniques sur l'immunisation qui ont permis d'élaborer la présente déclaration;
- fournira des recommandations relatives au calendrier optimal d'immunisation contre le VPH au Canada.

Les études cliniques de deux vaccins VPH homologués au Canada démontrent que les deux vaccins sont généralement bien tolérés, immunogènes et efficaces dans le cadre d'un calendrier à 3 doses. Pour les filles âgées de 9 à 15 ans, l'autorisation a été fournie sur la base des données sur l'immunogénicité et des données comparables sur l'immunogénicité pour les femmes plus âgées.[(2)] Dans le cadre d'essais contrôlés randomisés chez les préadolescents et les adolescents, on a observé que les concentrations d'anticorps après l'immunisation étaient inversement liées à l'âge, avec une concentration d'anticorps plus élevée chez les personnes âgées de 9 à 15 ans que chez celles de 16 ans et plus.[(3)-(7)]

Au Canada, le CCNI[(2)(8)] a recommandé un calendrier d'immunisation à 3 doses pour le vaccin contre le VPH pour les filles et les femmes âgées d'au moins 9 ans depuis février 2007 et pour les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans depuis janvier 2012. Le vaccin VPH2 ou VPH4 est recommandé pour la prévention du cancer du col de l'utérus et de ses précurseurs chez les femmes, y compris celles dont le test Pap a déjà montré des anomalies ou qui ont des antécédents de cancer du col de l'utérus ou de verrues anogénitales (VAG). Le vaccin VPH4 est également indiqué dans la prévention des cancers de la vulve, du vagin et de l'anus et de leurs précurseurs, ainsi que des VAG chez les femmes, de même que du cancer anogénital et des VAG chez les hommes. Dans sa déclaration du comité consultatif de 2012, le CCNI a recommandé un calendrier d'immunisation contre le VPH à 3 doses pour les groupes suivants, et a défini des catégories de recommandations en fonction de la solidité des données probantes disponibles au moment de la publication :

Tableau 1. Recommandations du CCNI quant à l'utilisation du vaccin contre le VPH (2012)[2]

GROUPES RECOMMANDÉS	CATÉGORIE DE RECOMMANDATION DU CCNI D'APRÈS LES DONNÉES PROBANTES DISPONIBLES (Voir le Tableau 7 pour les descriptions des catégories)
Filles et femmes âgées de 9 à 26 ans	Catégorie A pour Gardasil[MD] ou Cervarix[MD]
Filles et femmes âgées de 14 à 26 ans dont le test Pap a déjà présenté des anomalies ou ayant des antécédents de VAG	Catégorie B pour Gardasil[MD] ou Cervarix[MD]
Femmes âgées de plus de 26 ans	Catégorie A pour Gardasil[MD]; catégorie B pour Cervarix[MD]
Garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans pour la prévention de la néoplasie intra-épithéliale anale (NIA) de catégories 1, 2 ou 3, du cancer anal et des VAG	Catégorie A pour Gardasil[MD]
Garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans pour la prévention des néoplasies intraépithéliales péniennes, périanales et périnéales et des cancers associés.	Catégorie B pour Gardasil[MD]
Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) âgés d'au moins 9 ans	Catégorie A pour Gardasil[MD]
Personnes immunodéprimées : L'un ou l'autre des vaccins peut être administré. Toutefois, l'immunogénicité et l'efficacité de ces vaccins n'ont pas été entièrement déterminées dans cette population. Par conséquent, ces personnes pourraient ne pas tirer avantage de ces vaccins.	Catégorie I

En 2007, le programme national d'immunisation contre le VPH avait ceci pour but : réduire la morbidité et la mortalité associées au cancer du col de l'utérus, à ses précurseurs et à d'autres cancers liés au VPH chez les femmes au Canada.[9] Cet objectif a été étendu en 2014 afin d'inclure le fardeau des maladies liées au VPH provenant d'affections autres que le cancer, et l'ensemble de la population, plutôt que les femmes seulement. L'objectif actuel, sur le plan national, de l'immunisation contre le VPH consiste à réduire la morbidité et la mortalité attribuables au VPH que la vaccination peut prévenir au sein de la population canadienne.[10]

L'ensemble des provinces et territoires au Canada offrent actuellement une immunisation contre le VPH aux femmes en 4e, 5e, 6e, 7e ou 8e années dans le cadre de programmes financés par l'État (les détails sur ces programmes sont disponibles à l'adresse suivante : http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-vc-fra.php). Douze des treize territoires de compétences offrent actuellement un calendrier d'immunisation contre le VPH à 3 doses. En 2007, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a recommandé un calendrier allongé pour l'immunisation contre le VPH à partir de la 4e année aux mois 0 et 6 avec une troisième dose à 60 mois au besoin. Ce programme a été mis en place en 2008.[11] Depuis 2013, le Québec a mis en place un calendrier de vaccination à 2 doses administrées à au moins 6 mois d'écart pour les filles de 4e année.[12] En 2010, la Colombie-Britannique a modifié son programme d'immunisation contre le VPH à 3 doses qui était offert en 6e année, pour adopter un calendrier allongé, avec 2 doses administrées à 6 mois d'écart en 6e année et une troisième dose prévue 60 mois après la première; la troisième dose a été réintroduit 36 mois après la première en 9e année en septembre 2013.[13]

En 2012, le comité suisse[14]-[16] des experts de l'immunisation (la Commission fédérale pour les vaccinations [CFV] et l'Office fédéral de la santé publique [OFSP]) ont recommandé 2 doses de vaccin contre le VPH administrées à un intervalle de 4 à 6 mois pour les filles âgées de 11 à 14 ans. En avril 2014, le SAGE de l'OMS[16][17] a recommandé un calendrier de vaccination contre le VPH à 2 doses, avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la première et la deuxième dose, pour les filles âgées de moins de 15 ans; et les filles de 15 ans et plus, lorsque la première dose a été administrée avant l'âge de 15 ans. En mars 2014, le Joint Committee on Vaccination and Immunisation (comité mixte sur la vaccination et l'immunisation [JMVI]) du Royaume-Uni[18] a recommandé un calendrier de vaccination à 2 doses administrées à un intervalle de 6 à 24 mois pour les filles qui ont reçu leur première dose alors qu'elles avaient moins de 15 ans.[19] En avril 2014, un calendrier à 2 doses (mois 0 et 6) a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le vaccin VPH2 chez les filles de 9 à 14 ans et pour le vaccin VPH4 chez les filles et garçons de 9 à 13 ans.[16][20] Compte tenu de l'EMA, de l'OMS et de GAVI, de l'Alliance du Vaccin qui appuie un calendrier de vaccination à 2 doses contre le VPH et du fait que les fabricants ont obtenu l'approbation d'un bon nombre de provinces et territoires pour un calendrier à 2 doses, les programmes à 2 doses ont rapidement été adoptés de par le monde pour les deux vaccins homologués contre le VPH.

II. MÉTHODES

Lors de la réunion du CCNI qui s'est tenue le 5 juin 2014, le CCNI a étudié la méthodologie du SAGE en ce qui concerne l'élaboration de documents de principe sur les vaccins[21], ainsi que les données probantes utilisées par le groupe de travail sur le VPH du SAGE pour l'élaboration du calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses recommandé pour les filles immunocompétentes âgées de 9 à 14 ans.[22] Lors de la réunion du CCNI, il a été déterminé que la revue documentaire systématique utilisée par le SAGE répond aux critères du CCNI en ce qui concerne la qualité des procédures et normes utilisées pour la récupération et la synthèse des connaissances. De même, les données probantes additionnelles examinées par le groupe de travail du SAGE sur le VPH (y compris les études et les présentations pertinentes pour le Canada) et les sujets et résultats pris en compte ont été considérés comme pertinents pour l'élaboration de la déclaration du groupe de travail du CCNI sur le VPH. Il a également été déterminé que tout examen additionnel mené par le CCNI au cours de la période couverte par la revue documentaire systématique sur les calendriers de vaccination alternatifs effectuée pour le groupe de travail du SAGE sur le VPH (à partir de la date de publication la plus ancienne de PubMed, de la base de données Cochrane Central Registry of Controlled Trials [CENTRAL] et

des registres d'essais jusqu'à la dernière semaine de janvier 2014) ne serait pas productif, et il a ainsi été proposé que les autres recherches documentaires effectuées par le groupe de travail du CCNI sur le VPH n'incluent que les études qui ne sont pas prises en compte dans le rapport du SAGE, et que la période soit prolongée dans le cadre des recherches.

Le mandat et la méthodologie du SAGE[23][24] pour l'établissement de recommandations ont déjà été publiés. Les données probantes utilisées pour l'élaboration de recommandations en vue du calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses par le SAGE ont été obtenues par l'entremise de[22] :

- La consultation d'experts *ad hoc* sur les calendriers de vaccination contre le virus du papillome humain tenue à Genève le 18 novembre 2013. Parmi les renseignements fournis lors de la réunion se trouvaient des renseignements non publiés ou confidentiels provenant d'essais cliniques sur les deux vaccins homologués.
- La revue systématique des publications et de la littérature grise[1] sur les comparaisons aléatoires entre des filles (ou des femmes) du même âge et sur les comparaisons non aléatoires entre des filles recevant 2 doses et des filles ou des femmes recevant 3 doses.
- Un examen des données issues d'études d'observation.
- Un examen des renseignements fournis à l'EMA en vue de l'approbation de l'administration du vaccin contre le VPH selon un calendrier alternatif à 2 doses.

Le SAGE a étudié les effets des calendriers à 2 et à 3 doses pour les vaccins VPH2 et VPH4 sur les résultats immunologiques (y compris, sans s'y limiter, la concentration moyenne géométrique [CGM] [les anticorps], la séropositivité, la séroconversion, l'avidité) et cliniques (y compris, sans s'y limiter, les CIN3+, les CIN2+, les VAG et les infections incidentes) chez les filles adolescentes. Les essais contrôlés randomisés (ECR) et les essais prospectifs contrôlés non randomisés publiés jusqu'à janvier 2014 ont été systématiquement étudiés en vue de 3 comparaisons différentes :

- Comparaison des calendriers comportant un nombre différent de doses (2 doses contre 3 doses du même vaccin, au même dosage);
- Comparaison des calendriers ayant le même nombre de doses (2 doses contre 2 doses du même vaccin);
    - différents intervalles, même dosage;
    - mêmes intervalles, dosage différent.

Le groupe de travail du CCNI sur le VPH a passé en revue les principaux enjeux liés aux calendriers de vaccination recommandés à l'heure actuelle pour les vaccins VPH2 et VPH4 dont l'utilisation est approuvée au Canada, en particulier l'immunogénicité, l'efficacité réelle et l'efficacité potentielle de l'administration de 2 doses de vaccin aux personnes en bonne santé. S'appuyant sur les revues précédemment publiées menées par le SAGE et l'EMA, une recherche documentaire approfondie et la revue d'articles publiés au cours des cinq dernières

[1]Les publications de la littérature grise sont non conventionnelles, fugitives et parfois éphémères. Elles peuvent inclure, sans s'y limiter, les types de documents suivants : rapports (prépublications, rapports d'étape préliminaires et rapports avancés, rapports techniques, rapports statistiques, mémoires au Cabinet, rapports sur l'état des connaissances, rapports des études de marché, etc.), thèses, procédures de conférence, spécifications et normes techniques, traductions non commerciales, bibliographies, documents techniques et commerciaux et documents officiels non publiés commercialement (principalement des rapports et des documents gouvernementaux). (http://www.greylit.org/about)

années (du 12 mai 2009 au 12 mai 2014), en langue anglaise uniquement, ont été effectuées. Pour déterminer les études évaluant l'efficacité potentielle et l'immunogénicité des vaccins VPH2 et VPH4 administrés selon le calendrier à 2 doses, une recherche systématique de données probantes a été effectuée dans MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Google Scholar et l'Enquête nationale auprès des ménages. Les mots clés étaient les suivants : vaccins contre le virus du papillome humain, vaccin contre le VPH, 2 doses, 3 doses, bivalent, trivalent et leurs variations. En tout, 20 articles complets ont été repérés et étudiés. En ont été exclus les textes promotionnels, les exposés de synthèse et les articles déjà inclus dans le document *« Evidence-based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules: Background paper for SAGE discussions »* du SAGE de l'OMS. Par ailleurs, deux études mentionnaient le calendrier à 2 doses, mais elles n'évaluaient pas l'efficacité potentielle ou l'immunogénicité : la première était une évaluation économique et a été exclue; la seconde était un rapport sur l'efficacité réelle plutôt que sur l'efficacité potentielle et elle a été retenue pour des renseignements supplémentaires. Deux publications traitaient de l'immunogénicité et ont été retenues pour la présente déclaration du comité consultatif. Les trois études retenues sont incluses dans le tableau Sommaire des données scientifiques (Tableau 4) et font l'objet d'une analyse dans le texte.

La synthèse des connaissances a été effectuée par deux conseillers médicaux à l'Agence et un résident de santé publique et de médecine préventive, sous la supervision du groupe de travail sur le VPH. Le président du groupe de travail sur le VPH et les conseillers médicaux de l'Agence ont présenté les données et les recommandations proposées au CCNI le 5 septembre 2014. Après un examen attentif des données et la tenue de consultations lors de la réunion du CCNI du 1er octobre 2014, les membres de ce dernier ont voté certaines recommandations. On trouvera ci-dessous une description des considérations pertinentes, des justifications des décisions et des lacunes dans les connaissances.

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le VPH n'est pas une maladie à déclaration obligatoire dans les provinces ou territoires du Canada. L'épidémiologie du VPH au Canada a été publiée dans le document *Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH)* (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-fra.php) publié en janvier 2012. Pour obtenir des renseignements sur les symptômes et l'évolution naturelle de la maladie, consulter le *Guide canadien d'immunisation (GCI)* (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php).

IV. VACCIN

Les caractéristiques des vaccins contre le VPH actuellement autorisés au Canada sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Comparaison des vaccins contre le VPH approuvés au Canada

Nom commercial	CERVARIX[MD] (VPH2)	GARDASIL[MD] (VPH4)
Immunogènes	Protéines L1 recombinantes des types 16 et 18 du VPH	Protéine L1 recombinante des types 6, 11, 16 et 18 du VPH
Fabricant	GlaxoSmithKline Inc.	Merck Canada Inc.
Autorisation	• Les filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans[2]	• Les filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans • Les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans
Composantes antigéniques (µg) :		
Protéine L1 du type 18 du VPH	20	20
Protéine L1 du type 16 du VPH	20	40
Protéine L1 du type 11 du VPH		40
Protéine L1 du type 6 du VPH		20
Autres ingrédients	3-0-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A et hydroxyde d'aluminium (AS04, adjuvant), chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau pour injection	sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium (adjuvant), chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau pour injection

IV.1a Efficacité potentielle

L'utilisation des vaccins contre le VPH a été autorisée sur la base de leur efficacité clinique démontrée chez les femmes de 15 à 45 ans et les hommes de 16 à 26 ans. Chez les plus jeunes, l'efficacité potentielle a été inférée de données comparables sur l'immunogénicité tirées

[2] En mai 2013, l'utilisation de Cervarix[MD] a été autorisée pour les filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans (contre 10 à 26 ans auparavant).

d'études de pré-homologation qui ont démontré que la réponse immunitaire aux antigènes contenus dans le vaccin n'était pas plus faible au sein de différents groupes d'âge. La prémisse sous-jacente dans les études d'immunogénicité de rapprochement est que si la cohorte étudiée atteint des niveaux d'anticorps similaires à ceux de la cohorte pour laquelle l'efficacité potentielle a déjà été établie, les résultats relatifs à ce type d'efficacité peuvent être inférés et appliqués à la nouvelle cohorte. Des renseignements détaillés sur les données sur l'efficacité potentielle et l'immunogénicité tirées d'études de rapprochement utilisant un calendrier à 3 doses examinées précédemment par le CCNI sont disponibles dans le document *Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH)* du CCNI (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-fra.php).

Le SAGE a étudié les données sur l'efficacité potentielle pour les groupes plus jeunes qui étaient disponibles au moyen de comparaisons non randomisées de résultats cliniques chez des filles et des femmes partiellement vaccinées[(25)-(29)] avec le vaccin VPH2, ainsi que les données limitées[(30)-(32)] qui ont été présentées provenant d'un essai contrôlé randomisé non publié effectué en Inde sur les infections incidentes à la suite de l'immunisation avec le vaccin VPH4. Les données sur les comparaisons non randomisées ont été obtenues à partir des essais VPH-008 et VPH-009 de GSK pour Cervarix[MD] fournis à l'EMA.

Le VPH-008 était un essai multicentrique contrôlé randomisé à double insu de phase III sur l'efficacité potentielle du VPH2 chez plus de 18 665 femmes en bonne santé âgées de 15 à 25 ans dans plusieurs régions du monde (Amérique du Nord, Amérique latine, Europe, Australie et Asie). Une évaluation de l'efficacité potentielle contre les infections incidentes a été effectuée sur un total de 258 femmes âgées de 15 à 25 ans ayant reçu seulement 2 doses et une évaluation de l'efficacité contre les infections qui persistaient après six mois a été effectuée sur 235 femmes ayant reçu 2 doses. Au mois 48, l'efficacité du vaccin contre une infection incidente était de 84,5 % [31,7 - 98,3], tandis que l'efficacité du vaccin contre les infections qui persistaient après six mois était de 100 % [33,1 - 100]. Le VPH-009 était un essai contrôlé randomisé à double insu de phase III conçu pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin VPH2 chez 7 466 femmes en bonne santé âgées de 18 à 25 ans au Costa Rica. L'efficacité potentielle du vaccin contre les infections qui persistaient après 12 mois a été évaluée chez 802 femmes qui avaient reçu 2 doses de VPH2 (n = 422) ou de vaccin contre l'hépatite A (témoin, n = 380). L'efficacité du vaccin VPH2 a été estimée à 84,1 % [50,2 - 96,3], l'efficacité relative estimée à celle du traitement sur 3 doses de 104 % [69,3 - 129].

Le SAGE a également étudié les données limitées des résultats cliniques après l'immunisation au moyen du vaccin VPH4 provenant d'un essai contrôlé randomisé en Inde au cours duquel les infections incidentes étaient plus courantes chez les filles de 10 à 18 ans qui avaient reçu 2 doses (6 infections incidentes sur 36, 17 %) que chez le groupe ayant reçu 3 doses (1 infection incidente sur 44, 2 %). Toutefois, les méthodes n'ont pas été publiées, et les renseignements de cet essai n'étaient disponibles qu'à la réunion de consultation des experts *ad hoc* et dans un résumé de conférence.[(31)]

Aucune autre étude sur l'efficacité potentielle des vaccins n'a été publiée depuis l'examen du SAGE.

IV.1b Efficacité réelle

Une étude non incluse dans l'examen du SAGE, repérée au cours des recherches documentaires supplémentaires menées pour éclairer la présente déclaration du comité consultatif, a cherché à déterminer l'effet de l'introduction du vaccin contre le VPH sur la

prévalence de la dysplasie cervicale chez les adolescentes recevant des soins habituels de la santé reproductive. Les résultats sont résumés dans le Tableau 4. Les auteurs ont étudié les dossiers de toutes les filles qui avaient subi des frottis de Pap dans une clinique pour adolescents associée à un centre médical universitaire urbain aux États-Unis entre janvier 2006 et septembre 2009. Deux cent dix-sept filles âgées de 11 à 20 ans ont subi 488 frottis de Pap au total. Un nombre considérablement plus élevé de filles (42 %) non vaccinées avait obtenu au moins un résultat de test Pap anormal, contre 14 % de filles ayant reçu au moins une dose de vaccin contre le VPH (p = 0,002). Le risque relatif d'avoir au moins un résultat de test Pap anormal pour le groupe vacciné était de 0,254 (IC = 0,093 - 0,698; p = 0,008). Les auteurs affirment que celles qui ont reçu au moins une dose de vaccin contre le VPH avant le premier frottis de Pap étaient moins susceptibles d'obtenir des résultats de test Pap anormaux que celles qui n'étaient pas vaccinées, ce qui suggère que la vaccination contre le VPH pourrait réduire le risque d'apparition de dysplasie cervicale. Aucune comparaison n'a été effectuée entre une, 2 ou 3 doses; toutefois, cette étude suggère que celles qui avaient reçu une dose de vaccin pourraient être moins susceptibles d'obtenir des résultats de test Pap anormaux que celles qui n'étaient pas vaccinées.

IV.2 Immunogénicité

Femmes

Le SAGE a étudié les données sur l'immunogénicité provenant d'essais chez les filles et les femmes qui comparaient les calendriers à 2 et à 3 doses pour les deux vaccins autorisés au Canada. Les résultats extraits des essais contrôlés randomisés ont été analysés et présentés selon le revenu des pays dans lesquels les essais ont été effectués (revenu élevé par rapport à revenu faible/moyen).

Le SAGE a étudié les résultats de trois essais contrôlés randomisés sur des filles, dont deux ont été menés dans des pays à revenu élevé (le Canada et l'Allemagne).

Une étude menée seulement au Canada[6][33] consistait en un essai randomisé de phase III sur l'immunogénicité après l'homologation qui incluait 520 filles âgées de 9 à 13 ans réparties dans un calendrier à 2 doses (mois 0 et 6) ou à 3 doses (mois 0, 2 et 6) pour le vaccin VPH4. Les résultats détaillés de cette étude ont fait l'objet d'un rapport de Dobson *et al.* et Krajden *et al.*; cette étude a également inclus un groupe de jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses, décrit ci-dessous. Une étude menée au Canada et en Allemagne (VPH-048)[3][34]-[36] était un essai randomisé de phase I/II qui évaluait l'immunogénicité du vaccin VPH2 lorsque celui-ci était administré à 479 filles de 9 à 14 ans selon un calendrier à 2 doses (mois 0 et 6) ou un calendrier de vaccination standard (mois 0, 1 et 6).

Une analyse de la concentration moyenne géométrique (CMG) signalée par ces études a révélé des résultats incohérents pour le VPH16. La non-infériorité d'un calendrier à 2 doses par rapport à un calendrier à 3 doses a été démontrée dans l'étude qui a été menée seulement au Canada, tandis que les résultats de l'essai VPH-048 n'étaient pas concluants. Pour le type 18 du VPH, le SAGE a considéré les résultats de la CMG des deux essais comme cohérents, avec des valeurs dans le groupe à 2 doses non inférieures au groupe à 3 doses (la différence moyenne pondérée correspondant à un rapport de CMG de 0,72, IC à 95 % : 0,62 - 0,84). Une évaluation plus approfondie de l'immunogénicité sur la base des taux de séroconversion a démontré la non-infériorité d'un calendrier à 2 doses à tous les points temporels (jusqu'à 36 mois) pour le type 16 du VPH dans les deux essais et pour le type 18 du VPH dans l'étude VPH-048 lorsque la marge de non-infériorité était fixée à 5 %. Dans l'étude menée seulement

au Canada, même si tous les participants avaient fait une séroconversion avant le mois 7, aux mois 24 et 36 suivant la première dose, moins de participants du groupe à 2 doses sont restés séropositifs pour le type 18 du VPH par rapport au groupe à 3 doses (IC à moins de 95 % comprenant la marge de non-infériorité).

Le SAGE a également étudié les résultats des essais contrôlés randomisés avec des comparaisons non randomisées entre les filles et les femmes. (Il est important de noter que les jeunes femmes représentent le groupe d'âge pour lequel les données sur l'efficacité sont disponibles.) L'ensemble des trois essais inclus dans la strate à revenu élevé comprenaient des résultats provenant d'études menées au Canada. Dans l'étude présentée par Dobson *et al.* et Krajden *et al.*, les données sur l'immunogénicité de 259 filles âgées de 9 à 13 ans randomisées pour recevoir 2 doses (mois 0 et 6) du vaccin VPH4 ont été comparées à 310 jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans qui ont reçu 3 doses de vaccin (mois 0, 2, 6). Dans l'étude VPH-048, l'immunogénicité du vaccin VPH2 a été évaluée à la suite de l'immunisation de 78 filles âgées de 9 à 14 ans suivant un calendrier à 2 doses (mois 0, 6) et de 157 femmes âgées de 15 à 25 ans suivant un calendrier à 3 doses (mois 0, 1, 6). Par ailleurs, la strate des hauts revenus inclut également des données provenant de l'étude VPH-070[37][38] qui était un essai contrôlé randomisé de phase IIIb mené au Canada, en Allemagne, en Italie, à Taiwan et en Thaïlande dans lequel les résultats du vaccin VPH2 ont été évalués chez 476 filles âgées de 9 à 14 ans suivant un calendrier à 2 doses (mois 0, 6) et le même nombre de femmes âgées de 15 à 25 ans suivant un calendrier à 3 doses (mois 0, 1, 6).

L'analyse des données provenant de ces essais a montré que les critères de non-infériorité pour les types 16 et 18 du VPH, d'après les valeurs de CMG, étaient atteints jusqu'à 36 mois après la vaccination. L'étude VPH-070 a également rapporté des valeurs de CMG supérieures chez les filles suivant un calendrier à 2 doses par rapport aux jeunes femmes suivant le calendrier à 3 doses homologué. Des données d'immunogénicité sur la séroconversion et la séropositivité étaient disponibles pour les trois études, et tous les critères de non-infériorité étaient remplis. Dans l'étude menée seulement au Canada, la séropositivité chez les filles à 24 et 36 mois était plus élevée que chez les jeunes femmes qui avaient reçu 3 doses, bien que les intervalles de confiance pour les différences incluent l'effet nul.

Le SAGE a également évalué les données supplémentaires sur l'immunogénicité provenant d'un essai mené en Europe, au cours duquel 804 jeunes femmes[39] âgées de 15 à 25 ans ont été randomisées pour recevoir 3 doses du vaccin VPH2 selon un calendrier standard (mois 0, 1 et 6) ou allongé (mois 0, 1 et 12); une étude d'observation de filles âgées de 9 à 14 ans en Ouganda[40] invitées à suivre un calendrier à 3 doses (mois 0, 1 et 6); et une comparaison entre personnes[41]-[44] chez des filles de 9 à 10 ans au Canada après la réception de 2 doses (mois 0 et 6) et de 3 doses (mois 0, 6 et 42) du vaccin VPH4. Bien que les résultats de ces essais appuyaient la non-infériorité d'un calendrier à 2 doses, dans l'essai européen, les valeurs de CMG un mois suivant la deuxième dose dans le groupe ayant un calendrier allongé étaient inférieures à celles un mois suivant la réception des 3 doses du calendrier standard (différence moyenne pondérée pour le type 16 du VPH, -1,17, IC à 95 % : -1,30 – -1,05; pour le type 18 du VPH, -0,53, IC à 95 % : -0,66 – -0,39).

Un seul ECR étudié par le SAGE (VPH-048) comparait différents intervalles entre les doses. Dans cette étude, un mois après la dernière dose de vaccin chez les filles de 9 à 14 ans et chez les jeunes femmes (de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans) recevant 2 doses à 0 et 6 mois et à 0 et 2 mois, des valeurs plus élevées de la CMG ont été notées avec des intervalles plus longs entre les 2 doses dans tous les groupes d'âge.

Le SAGE a également étudié les données présentées dans neuf études d'observation[40][45]-[53] et a considéré de manière générale que leurs résultats appuyaient les résultats obtenus dans les essais cliniques. Toutefois, plusieurs considérations relatives à ces études ont été notées :

- Dans une étude australienne[46], l'efficacité réelle des vaccins pour les résultats histologiques a été estimée comme étant inférieure chez les filles recevant 2 doses que chez les filles recevant 3 doses, la tendance s'intensifiant avec l'âge. Toutefois, des auteurs ont signalé des problèmes liés à la confusion résiduelle, en particulier ceux qui sont liés à l'âge de la vaccination et du premier dépistage, qui se déroule à 18 ans en Australie. Cette étude incluait un petit nombre de filles âgées de 12 à 13 ans recevant des doses inférieures, généralement à un intervalle inférieur à 4 à 6 mois, et la préoccupation a été exprimée quant au fait que les filles dont les calendriers de vaccination étaient incomplets étaient peut-être différentes de celles suivant un calendrier à 3 doses.
- Une étude d'observation menée en Suède[50][51] qui utilisait les condylomes acuminés comme résultat d'intérêt a signalé qu'un nombre plus grand de doses avait un effet plus important. Toutefois, l'examen de la «période tampon» entre la vaccination et l'incidence de condylomes (qui a été utilisé comme mesure de substitution pour les infections au VPH prévalentes) et l'intervalle entre les doses n'était pas inclus dans l'interprétation des résultats, et peut avoir entraîné des différences significatives en matière d'efficacité à un entre un calendrier à 2 doses et à 3 doses. L'utilisation d'une période tampon plus longue (plus de 5 mois) pour tenir compte des infections prévalentes n'a pas donné lieu à des différences significatives en matière d'efficacité entre 2 et 3 doses.

Les données sur l'immunogénicité issues d'essais comparant les calendriers à 2 et à 3 doses avec les vaccins VPH2 et VPH4 ont été évaluées par l'EMA.

Pour le vaccin VPH2, toutes les données étudiées par l'EMA ont été fournies au SAGE, y compris les résultats détaillés issus de l'étude pivot VPH-070 et de trois études à l'appui, VPH-048, VPH-008 et VPH-009. Les données provenant de ces études étaient complétées par les résultats sur l'efficacité du vaccin sur 4 ans obtenus à partir de la surveillance des infections propres au VPH après l'introduction du programme national de vaccination contre le VPH au Royaume-Uni pour les filles âgées de 12 et 13 ans.

Dans le rapport d'évaluation du vaccin VPH2, l'EMA a conclu que l'objectif principal de la non-infériorité d'un calendrier à 2 doses basé sur les résultats de l'étude VPH-070 a été atteint au mois 7, un mois après la deuxième dose. Les analyses des valeurs des titres moyens géométriques (TMG) des anticorps contre les types 16 et 18 du VPH, mesurés entre les jours 150-164, 165-194 et 195-210 suivant la première dose, étaient semblables entre les filles de 9 à 14 ans recevant 2 doses (mois 0 et 6) et les femmes de 15 à 25 ans recevant 3 doses (mois 0, 1 et 6) (IC à 95 % se chevauchant); le premier groupe est le groupe d'âge dans lequel l'efficacité a été démontrée un mois après la dernière dose (limite supérieure de l'IC à 95 % pour le ratio de titres moyens géométriques [2 doses/3 doses]<2).

Pour le VPH2, des données de l'étude VPH-071 soumises par le fabricant comparaient le calendrier à 2 doses (mois 0 et 6) du vaccin VPH2 aux calendriers à 2 doses (mois 0 et 6) et à 3 doses (mois 0, 2 et 6) du vaccin VPH4 chez des filles de 9 à 14 ans en France, en Suède, à Hong Kong et à Singapour. Des groupes parallèles de 358 sujets chacun ont été stratifiés par âge (9 à 11 et 12 à 14). L'analyse des données de cet essai a montré que le taux de séroconversion contre les types 16 et 18 du VPH de 2 doses de VPH2 était non inférieur à 2 ou

3 doses de VPH4 un mois après la dernière dose chez des sujets initialement séronégatifs. L'étude VPH-071 a également signalé des valeurs de TMG supérieures chez les filles recevant 2 doses de vaccin VPH2 par rapport aux filles recevant 2 ou 3 doses de vaccin VPH4.[54]

Pour le vaccin VPH4, l'EMA a examiné[16] les données soumises par le fabricant dans une étude multicentrique contrôlée randomisée après l'homologation avec 3 groupes parallèles dans deux strates d'âge. Les filles âgées de 9 à 13 ans étaient divisées de façon aléatoire pour recevoir 2 doses (n = 259) ou 3 doses (n = 261), et les femmes âgées de 16 à 26 ans recevaient 3 doses de vaccin (n = 310). Selon les résultats des réponses immunitaires au mois 7 (un mois après la dernière dose de vaccin) chez les filles de 9 à 13 ans qui ont reçu 2 doses de vaccin contre le VPH à 6 mois d'écart, les réponses anticorps à tous les types de VPH contenus dans le vaccin étaient non inférieures et plus importantes en nombre par rapport aux femmes qui ont reçu 3 doses. La durée des réponses immunitaires (TMG) a été étudiée jusqu'à 36 mois après la dose 1. Dans cette étude, un déclin légèrement plus rapide des titres d'anticorps chez les sujets ayant reçu 2 doses a été observé par rapport aux sujets âgés de 9 à 13 ans ayant reçu 3 doses. Toutefois, les valeurs numériques étaient constamment plus élevées chez les filles ayant reçu 2 doses que chez les femmes ayant reçu 3 doses, pour tous les génotypes et à tous les points temporels.

Deux études supplémentaires non incluses dans la revue du SAGE portant sur l'immunogénicité ont été repérées au moyen de la recherche documentaire menée pour la présente déclaration du comité consultatif, et sont résumées dans le Tableau 4. Dans une étude de cohorte[55] effectuée en Belgique, des échantillons de sérum sélectionnés de façon aléatoire ont été recueillis auprès de 96 femmes en bonne santé âgées de 10 à 55 ans, qui avaient reçu précédemment 3 doses (mois 0, 1 et 6) ou 2 doses de vaccin (mois 0 et 6). Les avidités antigènes-anticorps ont été évaluées et aucune différence n'a été remarquée aux mois 7, 24 et 48 après la première dose (mois 0) entre les groupes ayant reçu 2 et 3 doses. Safaeian *et al.* ont signalé les résultats d'un essai cas-témoins niché[56] mené au Costa Rica, comparant l'immunogénicité des calendriers à 1 dose (n = 78), à 2 doses séparées d'un mois (n = 140), à 2 doses séparées de six mois (n = 52) et à 3 doses (n = 120). À 48 mois, 100 % des femmes ayant reçu 2 doses (mois 0 et 6) avaient des concentrations d'anticorps contre les types 16 et 18 du VPH situées dans la fourchette observée chez les femmes qui avaient reçu les 3 doses de vaccin. De même, parmi les sujets ayant reçu 2 doses (mois 0 et 1), 88 % et 97 % respectivement avaient des concentrations d'anticorps contre les types 16 et 18 de VPH dans la fourchette observée chez les femmes qui ont reçu les 3 doses. Enfin, dans le groupe ayant reçu une dose, 54 % et 81 % avaient des concentrations d'anticorps contre les types 16 et 18 du VPH à 48 mois situées dans la fourchette observée chez les femmes qui ont reçu 3 doses.

Hommes

Bien que toutes les études examinées par le SAGE et l'EMA n'incluaient que des filles, rien ne laisse penser que les résultats seraient différents chez les hommes. Les données sur les réponses anticorps du sérum issues d'études publiées précédemment visant à prévoir l'efficacité du vaccin VPH4 chez les personnes de moins de 15 ans ont présenté des valeurs de TMG passablement plus élevées (deux fois plus) dans le groupe âgé de 9 à 15 ans, quel que soit le sexe, que chez les femmes âgées de 16 à 23 ans, après l'administration de 3 doses de vaccin VPH4.

Aucune étude publiée à ce jour ne s'est concentrée précisément sur la comparaison entre 2 et 3 doses de vaccin contre le VPH chez les hommes. Toutefois, une analyse combinée des données sur l'immunogénicité étudiées par le CCNI a démontré une réponse immunitaire non

inférieure (rapprochement sur l'immunogénicité) des jeunes hommes (de 9 à 15 ans) par rapport aux hommes plus âgés (de 16 à 26 ans) chez qui l'efficacité a été démontrée. Des renseignements détaillés sont disponibles dans la *Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH)* (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-fra.php) du CCNI.

Le Tableau 3 résume les titres d'anticorps dans différentes populations provenant d'essais cliniques sur le vaccin VPH4 (protocoles 016, 018, 013 et 015).[57] Ces données indiquent que la réponse immunitaire entre les sexes dans le groupe de 9 à 15 ans est comparable et que le sexe n'a pas besoin d'être pris en compte lors de la détermination des recommandations basées sur l'âge pour les calendriers à 2 doses.

Tableau 3 : Titres d'anticorps à la suite de 3 doses de VPH4 par âge et sexe

Essai biologique (immuno-essai concurrent de Luminex [cLIA])	Filles (de 9 à 15 ans)		Garçons (de 9 à 15 ans)		Femmes (de 16 à 23 ans)	
	n	TMG* (mMU/ml)	n	TMG* (mMU/ml)	n	TMG* (mMU/ml)
Anti-VPH6	915	928,7	428	1 042	2 631	542,6
Anti-VPH11	915	1 303,0	428	1 318	2 655	761,5
Anti-VPH16	913	4 909,2	427	5 638	2 570	2 293,9
Anti-VPH18	920	1 039,8	429	1 212	2 796	461,6

*Titres moyens géométriques (mMerckUnits/ml)

V. AUTRES CONSIDÉRATIONS

Dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui ont reçu le vaccin contre le VPH

Bien qu'il ait été démontré que les vaccins contre le VPH sont très efficaces contre les précurseurs du cancer causés par les types 16 et 18 du VPH, ces deux types de VPH sont responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus. Le risque d'infection par d'autres génotypes du VPH à haut risque persiste pour les personnes vaccinées, et les femmes qui étaient actives sexuellement avant de recevoir le vaccin contre le VPH peuvent avoir déjà été infectées par les types 16 et 18 du VPH. Toutes les femmes devraient continuer de participer aux programmes recommandés de dépistage du cancer du col de l'utérus. Au fur et à mesure que plus de femmes seront vaccinées, il sera peut-être possible de modifier le type ou la fréquence des dépistages dans le cadre des programmes de dépistage. Ce domaine nécessite des recherches et une surveillance continues avant que les lignes directrices puissent changer.

Interchangeabilité des vaccins
Dans la mesure du possible, une seule marque de vaccin devrait être utilisée pour réaliser une série vaccinale. Si la marque des doses précédemment reçues n'est pas connue, l'un ou l'autre des vaccins peut être utilisé pour terminer la série. Les deux vaccins protègent contre les types 16 et 18 du VPH; par conséquent, les patients sont susceptibles d'atteindre des niveaux d'anticorps qui protègent contre ces types de VPH.

Administration des vaccins
En général, une syncope peut survenir après la vaccination, le plus souvent chez les adolescents et les jeunes adultes. Pour éviter les blessures graves causées par une syncope, les personnes vaccinées contre le VPH devraient être observées pendant 15 minutes après l'administration du vaccin.

Innocuité et couverture des vaccins
Une série de vaccination contre le VPH à 2 doses par rapport à 3 doses aurait une incidence sur le nombre d'effets indésirables liés au vaccin contre le VPH signalés à la suite de l'immunisation (ESSI). Bien que l'accumulation des données probantes sur l'innocuité des vaccins disponibles contre le VPH soit très rassurante, comme l'a rapporté à de multiples reprises le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (OMS)[(58)], la réduction du nombre de doses dans la série réduirait le risque d'ESSI. De même, la réduction du nombre de doses dans la série pourrait avoir une incidence favorable sur la couverture du vaccin.

VI. RECOMMANDATIONS

Un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses pour les personnes immunocompétentes de 9 à 14 ans devrait offrir une protection d'efficacité semblable à un calendrier à 3 doses pour les personnes immunocompétentes âgées de 9 à 26 ans. Les données disponibles sur l'immunogénicité indiquent que l'administration de 2 doses du vaccin contre le VPH chez les filles de 9 à 14 ans est non inférieure à l'administration de 3 doses, en comparaison avec 3 doses chez les filles de 9 à 14 ans ou 3 doses chez les femmes âgées de 15 à 24 ans. Bien que toutes les études examinées n'incluaient que des sujets de sexe féminin, rien ne laisse penser que les données seraient différentes chez les hommes. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'administration de moins de 3 doses de vaccin contre le VPH à des personnes infectées par le VIH et à d'autres personnes immunodéprimées.

En général, un calendrier de vaccination à moins de doses dont l'efficacité est semblable est plus susceptible d'être accepté par le public et les vaccinateurs.[(59)(60)] L'administration de 2 doses de vaccin contre le VPH plutôt que de 3 pourrait augmenter l'acceptabilité par les élèves, les parents et les professionnels de la santé, et pourrait améliorer la couverture vaccinale contre le VPH. L'administration d'un nombre réduit de doses de vaccin occasionnerait une réduction des coûts opérationnels. En outre, le fait de supprimer une dose de vaccin dans le calendrier pourrait limiter davantage les effets indésirables à la suite de l'immunisation, par rapport à un calendrier à 3 doses.

La durée de la protection de 2 ou 3 doses de vaccin contre le VPH n'est pas encore connue, et on encourage la vigilance scientifique afin de déterminer si une dose de rappel du vaccin sera nécessaire à l'avenir pour l'un ou l'autre des calendriers.

À la lumière des données disponibles à ce jour, un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses parmi les personnes immunocompétentes de 9 à 14 ans pourrait être envisagé par les personnes et les provinces et territoires en vue de faire des économies éventuelles et de bénéficier d'autres avantages individuels et programmatiques. Les provinces et territoires doivent prendre en compte les facteurs économiques, juridiques, éthiques et politiques, ainsi que d'autres facteurs programmatiques et opérationnels locaux lorsqu'ils envisagent d'inclure les recommandations suivantes dans les programmes d'immunisation financés par l'État.

Veuillez consulter la *déclaration de 2012 du CCNI sur les vaccins contre le VPH* (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-fra.php) pour obtenir une liste complète des recommandations. Toutes ces recommandations, résumées dans le Tableau 1 ci-dessus, s'appliquent encore, sauf la recommandation n° 10 relative à un calendrier d'immunisation à 2 doses. Les recommandations ci-dessous remplacent la recommandation n° 10 au vu des données probantes devenues disponibles depuis la déclaration de 2012 du comité consultatif. L'ensemble des nouvelles recommandations actuelles relatives aux vaccins contre le VPH sera publié dans le chapitre sur le VPH mis à jour dans le *Guide canadien d'immunisation* dans un avenir proche (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hpv-vph-fra.php).

Recommandation n° 1 :

Filles en bonne santé (âgées de 9 à 14 ans) – Recommandation du CCNI de catégorie A

On recommande l'administration de 2 ou 3 doses de vaccin contre le VPH (Gardasil[MD] ou Cervarix[MD]) pour les filles âgées de 9 à 14 ans immunocompétentes et non infectées par le VIH. Pour un calendrier à 2 doses, un intervalle d'au moins 6 mois entre la première et la deuxième dose est recommandé. Si l'intervalle entre les doses est de moins de 5 mois, une troisième dose devrait être administrée au moins 6 mois après la première dose.

Recommandation n° 2 :

Femmes en bonne santé (15 ans et plus) – Recommandation du CCNI de catégorie A

On recommande l'administration de 3 doses du vaccin contre le VPH (mois 0, 2 et 6 pour Gardasil[MD] et mois 0, 1 et 6 pour Cervarix[MD]) pour les femmes âgées d'au moins 15 ans, sauf si la première dose du vaccin contre le VPH a été administrée avant l'âge de 15 ans. Si la première dose a été administrée entre 9 et 14 ans, un calendrier à 2 doses suffirait pour les femmes d'au moins 15 ans, la deuxième dose étant administrée au moins 6 mois après la première dose.

Recommandation n° 3 :

Hommes en bonne santé (âgés de 9 à 14 ans) – Recommandation du CCNI de catégorie B

On recommande l'administration de 2 ou 3 doses du vaccin VPH4 (Gardasil[MD]) pour les hommes de 9 à 14 ans immunocompétents non infectés par le VIH. Pour un calendrier à 2 doses, un intervalle d'au moins 6 mois entre la première et la deuxième dose est recommandé. Si l'intervalle entre les doses est de moins de 5 mois, une troisième dose devrait être administrée au moins 6 mois après la première dose.

Recommandation n^{o} 4 :
Hommes en bonne santé (15 ans et plus) – Recommandation du CCNI de catégorie B

On recommande l'administration de 3 doses du vaccin VPH4 (Gardasil^{MD}; mois 0, 2 et 6) pour les hommes d'au moins 15 ans, sauf si la première dose de vaccin contre le VPH a été administrée avant l'âge de 15 ans. Si la première dose a été administrée entre 9 et 14 ans, un calendrier à 2 doses suffirait pour les hommes d'au moins 15 ans, la deuxième dose étant administrée au moins 6 mois après la première dose.

Recommandation n^{o} 5 :
Personnes immunodéprimées[3] et immunocompétentes infectées par le VIH – Recommandation du CCNI de catégorie I

On recommande l'administration de 3 doses de vaccin contre le VPH (Gardasil^{MD} pour les hommes et les femmes – mois 0, 2 et 6; ou Cervarix^{MD} pour les femmes – mois 0, 1 et 6) pour les personnes immunodéprimées et immunocompétentes infectées par le VIH. Les données probantes sont insuffisantes pour recommander un calendrier à 2 doses à ces populations; par conséquent, un calendrier à 3 doses reste recommandé pour les personnes immunodéprimées et immunocompétentes infectées par le VIH. Une étude approfondie auprès de ces populations est nécessaire.

VII. PRIORITÉS EN MATIÈRE DE RECHERCHE

Les priorités en matière de recherche et les questions en suspens liées à la recherche ont déjà été déterminées dans le cadre de l'atelier national sur les priorités de recherche concernant le VPH de 2005, ainsi que dans la déclaration de 2012 du CCNI. Les spécialistes de l'immunisation contre le VPH se sont réunis en juin 2013 et ont fait des ajouts à la liste de priorités de recherche existante, en plus d'encourager une approche plus coordonnée et collaborative entre les provinces et territoires, afin de réduire le dédoublement des efforts de recherche. Une liste complète des priorités de recherche déterminées précédemment est accessible dans le document *Recommandations relatives au programme de vaccination contre le virus du papillome humain* du Comité canadien sur l'immunisation : (http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-107-2014-fra.pdf).

Les questions prioritaires liées à la recherche visant à aborder les enjeux en suspens liés en particulier à la déclaration actuelle du CCNI comprennent les suivantes :

1. Quelle est la durée de la protection d'un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses par rapport à un calendrier à 3 doses? Une dose de rappel du vaccin contre le VPH sera-t-elle nécessaire pour un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 ou à 3 doses?
2. Quel est le calendrier optimal d'immunisation contre le VPH chez les personnes infectées par le VIH et immunodéprimées?

[3] Pour obtenir des détails sur les populations considérées comme « immunodéprimées », veuillez consulter le chapitre intitulé « Immunisation des sujets immunodéprimés » du *Guide canadien d'immunisation* (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-fra.php).

3. Quel est l'effet d'un calendrier de vaccination contre le VPH à 2 doses par rapport à un calendrier à 3 doses sur les résultats immunologiques et cliniques chez les hommes?
4. Comment la mise en œuvre d'un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses influe-t-elle sur la couverture d'immunisation?
5. Comment la mise en œuvre d'un calendrier d'immunisation contre le VPH à 2 doses influe-t-elle sur les taux d'effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)?
6. Comment la couverture d'immunisation du vaccin contre le VPH peut-elle être améliorée dans les groupes recommandés?

VIII. QUESTIONS LIÉES À LA SURVEILLANCE

La collecte de données, l'analyse, l'interprétation et la diffusion opportune continues et systématiques sont fondamentales pour planifier, mettre en œuvre, évaluer et prendre des décisions fondées sur des données probantes. Pour appuyer de tels efforts et favoriser la réponse à quelques priorités de recherche décrites plus haut, le CCNI encourage l'amélioration de la surveillance dans les domaines suivants :

Épidémiologie

- Incidence/prévalence de l'infection du VPH et de la maladie
- Répartition du VPH au sein de populations à fort risque (p. ex. répartition socio-économique)
- Détermination des modifications éventuelles des recommandations relatives au dépistage du cancer du col de l'utérus (p. ex. intervalles plus longs entre les dépistages, modification de l'âge de début/fin) nécessitant des efforts de surveillance coordonnés et un lien entre les registres de vaccination, les registres de dépistage et la surveillance des infections transmises sexuellement

Laboratoire

- La répartition des types de VPH (p. ex. surveiller le remplacement des types, la répartition des types dans d'autres segments de la population, y compris les communautés autochtones et immigrantes)

Vaccin

- Couverture vaccinale (y compris la couverture au sein des groupes recommandés, comme les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes, qui dépend de l'auto-identification avant les premiers rapports sexuels)
- Innocuité

Attitudes et comportements

- Perceptions de la vulnérabilité à la maladie
- Attitudes à l'égard de la vaccination
- Comportements sexuels
- Comportements relatifs au dépistage du cancer du col de l'utérus

TABLEAUX

Tableau 4. Résumé des données probantes liées aux calendriers de vaccination contre le VPH à 2 doses contre 3 doses (non inclus dans le rapport du SAGE)

Données sur l'efficacité						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					**RÉSUMÉ**	
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résumé des principaux résultats***	***Niveau des données probantes***	***Qualité***
Gross MS, Andres R, Soren K. Human papilloma-virus (HPV) vaccination and Pap smear results in adolescent girls - Have we seen a difference? *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2010;23(2):e 70–e71.	Vaccin contre le VPH – Pas de diffé-renciation entre le VPH2 et le VPH4	Analyse transversale New York	N = 217 - Âges : de 11,5 à 20,9 - Examen des résultats cytologiques du test Pap et de l'historique de vaccination contre le VPH de toutes les filles qui ont subi des frottis de Pap dans une clinique pour adolescents associée à un centre médical universitaire	Sommaire des résultats : - Mesures des résultats - Le risque relatif d'avoir des résultats de test Pap anormaux pour les filles ayant reçu au moins un vaccin contre le VPH, par rapport aux filles non vaccinées contre le VPH, selon l'âge. - La probabilité d'avoir au moins un résultat de test Pap anormal pour le groupe vacciné était de 0,254 (IC5 : 0,093 - 0,698; *p* = 0,008). - Aucune comparaison entre une, 2 ou 3 doses; toutefois, cela implique que les filles qui ont reçu tout juste une dose de vaccin étaient moins susceptibles d'obtenir des résultats anormaux du test Pap	II-3	Passable

			urbain entre janvier 2006 et septembre 2009			

Données sur l'immunogénicité

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Résumé des principaux résultats***	***Niveau des données probantes***	***Qualité***
Boxus M, Lockman L, Fochesato M, Lorin C, Thomas F, Giannini SL. Antibody avidity measure-ments in recipients of Cervarix® vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule *Vaccine* 32 (2014) 3232–3236.	Vaccin VPH2	Étude cas-cohorte Échantillons aléatoires de sérum sélectionnés à partir d'une cohorte vaccinée au cours d'essais cliniques précédents Belgique	N = 96 - Âges : 10 - 55 - Sujets de sexe féminin en bonne santé qui avaient reçu 3 doses (mois 0, 1 et 6) ou 2 doses (mois 0 et 6)	Sommaire des résultats : - *Post-hoc* Mesures des résultats – affinités de liaison antigène-anticorps qui reflètent le degré de maturation d'affinité dans les lymphocytes B - mesuré par indice d'avidité – le ratio des concentrations d'anticorps dans les échantillons de sérum traités ou non avec l'agent chaotropique NaSCN. - L'analyse supposait qu'il n'y avait aucun effet en raison de différences dans les études et supposait que les avidités ne variaient pas selon l'âge. Résultats : Aucune différence dans les indices d'avidité n'a été observée aux mois 7, 24 et 48 entre les groupes de personnes ayant reçu 2 doses ou 3 doses	II-3	Passable - *Post-hoc* - Financée par une compagnie pharmaceutique - La pertinence clinique de la mesure de l'avidité relative au VPH est inconnue.

Safaeian M, Porras C, Pan Y *et al.* Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papilloma-virus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2013;6(11):1242–1250.	Vaccin VPH2	Étude cas-témoin nichée - Les sérums analysés provenaient d'un essai de vaccination contre les types 16 et 18 mené au Costa Rica. Costa Rica	- une dose (n = 78), 2 doses à un mois d'écart (n = 140), 2 doses à six mois d'écart (n = 52), et 3 doses prévues (n = 120, randomisé) et essai préliminaire chez les femmes séropositives n = 113 - Les femmes dans les groupes recevant 2 doses étaient plus susceptibles de signaler un nombre plus élevé de partenaires au cours de leur vie.	Mesures des résultats - Détermination du statut sérologique IgG pour VPH16 et VPH 18 grâce à la méthode ELISA basée sur des PPV de L1 qui mesure les anticorps polyclonaux - Mesuré par les titres moyens géométriques (TMG) - À 48 mois, 100 % des femmes qui ont reçu 2 doses (mois 0 et 6), 88 % et 97 % de celles qui ont reçu 2 doses (mois 0 et 1) et 54 % et 81 % de celles qui ont reçu une dose avaient des niveaux d'anticorps contre le VPH16 et le VPH18 situés dans la fourchette observée chez les femmes ayant reçu les 3 doses de vaccin.	II-3	Passable - Toutes les femmes de l'essai initial étaient randomisées afin de recevoir 3 doses; les raisons des vaccins manquants étaient involontaires – la confusion et la modification des effets n'étaient pas contrôlées - Adjuvant dans le vaccin bivalent, mais pas dans le quadrivalent – L'adjuvant peut contribuer à une réponse durable des lymphocytes B; une dose pourrait-elle suffire?

Tableau 5. Niveau de données probantes selon la conception de la recherche

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des mesures des résultats cliniques de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre 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 6. Cote de qualité des preuves (validité interne)

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 ».
Médiocre	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la conception* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH *et al.* « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ». *Am J Prev Med* (2001), 20:21-35.

Tableau 7. Cote de qualité des preuves (validité interne)

A	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **suffisantes** pour recommander l'immunisation
B	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **acceptables** pour recommander l'immunisation
C	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **contradictoires** qui ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influer sur la prise de décision
D	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **acceptables** pour déconseiller l'immunisation
E	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **suffisantes** pour déconseiller l'immunisation
I	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **insuffisantes** (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influer sur la prise de décisions

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	***Terme/expression***
L'Agence	Agence de la santé publique du Canada
AIS	Adénocarcinome *in situ*
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CENTRAL	Cochrane Central Registry of Controlled Trials
CFV	Commission fédérale pour les vaccinations
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
cLIA	Immuno-essai concurrent de Luminex
CMG	Concentration moyenne géométrique
ECR	Essai contrôlé randomisé
EMA	Agence européenne des médicaments
ESSI	Effets secondaires suivant l'immunisation
GSK	GlaxoSmithKline
HPVWG	Groupe de travail sur le virus du papillome humain
IC	Intervalles de confiance
JMVI	Comité mixte sur la vaccination et l'immunisation
NIA	Néoplasie intra-épithéliale anale
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RTMG	Ratio des titres moyens géométriques
SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts
TMG	Titre moyen géométrique
µg	Microgramme
VAG	Verrues anogénitales
VPH	Virus du papillome humain

REMERCIEMENTS

†Membres du CCNI : Dr I. Gemmill (président), Dre C. Quach-Thanh (vice-présidente), Dre S. Deeks, Dre B. Henry, Dre D. Kumar, Dre M. Salvadori, Dr B. Seifert, Dre N. Sicard, Dre W. Vaudry, Dr R. Warrington.

Représentants de liaison : Dre J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), Dre J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), Dr M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre C. Mah (Association canadienne de santé publique), Dre A. Mawle (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), Dre D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), Dre A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie), Mme E. Sartison (Comité canadien d'immunisation).

Représentants d'office : Mme G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]/Comité canadien d'immunisation [CIC]), Dre G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dr (LCol) P. Eagan (Ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), Dr J. Gallivan, (Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada), Dr D. Garcia (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), Dre B. Law (CIMRI, ASPC), Mme M. St-Laurent (CIMRI, ASPC), Dr T. Wong (CIMRI, ASPC).

Anciens représentants d'office : Dre E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada)

†Le présent document a été préparé par les Dre Ismail, Dr O. Baclic, Dre S. Deeks, Dre L. Elumir et approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient également à souligner la contribution des Dre E. Castillo, M. A. Demers, Dr S. Dobson, Mme K. Hutchings, Dre M. Krajden, Dre J. A. Laroche, Dre G. Ogilvie et Dr R. Pless.

RÉFÉRENCES

(1) GlaxoSmithKline Inc. Monographie de produit, CERVARIX[MD], vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain (recombinant, avec AS04 comme adjuvant). 2014.

(2) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH). Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. Janvier 2012; volume 38, DCC-1:1-62.

(3) Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM *et al.* Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011; 7(12):1374-86.

(4) Block SL, Nolan T, Sattler C *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006; 118(5):2135-45.

(5) Einstein MH, Baron M, Levin MJ *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2009; 5(10):705-19.

(6) Dobson SR, McNeil S, Dionne M *et al.* Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(17):1793-1802.

(7) Pederson C, Petaja T, Strauss G *et al.* Immunization in early adolescent females with human papillomavirus types 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*. 2007; 40:564-571.

(8) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2007; volume 33, DCC-2:1.

(9) Comité canadien d'immunisation. Recommandations relatives au programme de vaccination contre le virus du papillome humain. Agence de la santé publique du Canada. Décembre 2007:40-29:1-45.

(10) Comité canadien sur l'immunisation. Résumé des recommandations du Comité canadien sur l'immunisation concernant les programmes d'immunisation contre le virus du papillome humain. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 17 avril 2014; 40:1-19.

(11) Avis du Comité sur l'immunisation du Québec. La vaccination des pré-adolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec : deux ou trois doses? Direction des risques biologiques et de la santé au travail. Mai 2013.

(12) Ministère de la Santé et des Services sociaux. VPH : Vaccin contre les virus du papillome humain. Mai 2013. Accès : http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/chap10-4-4.pdf.

(13) BC Centre for Disease Control. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Extended Schedule. Health Care Professional Questions and Answers. Juillet 2013. Accès : http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/A17B3DC6-5249-4ADB-8698-104A537FAC0F/0/HPVprofessionalQA_final__Aug1_ec.pdf

(14) Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre les VPH (OFSP) : passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans. *Maladies transmissibles*. Bulletin 6:106-110; 2012.

(15) Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination Suisse 2012 – Directives et recommandations. Janvier 2012; 1.

(16) European Medicines Agency. Science Medicines Health. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report. 1-17. 20 février 2014. Accès : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500167949.pdf

(17) Organisation mondiale de la Santé. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2014 – conclusions et recommandations. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. Genève (Suisse). 23 mai 2014; 21(89:221-236).

(18) United Kingdom Government. Joint Commitee on Vaccination and Immunisation. Mars 2014. Accès : https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation

(19) United Kingdom Government. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. 4 juin 2014. Accès : https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/1/2199012147/19052160649/1

(20) European Medicines Agency. Science Medicines Health. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Cervarix®. International non-proprietary name: HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE (TYPES 16, 18) (RECOMBINANT, ADJUVANTED, ADSORBED). 21 novembre 2013. Accès : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500160885.pdf

(21) Organisation mondiale de la Santé. Supplement to WHO Vaccine Position Papers. Accès : http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf?ua=1

(22) Organisation mondiale de la Santé. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. Background paper for SAGE discussions. 11 mars 2014. Accès : http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf

(23) Organisation mondiale de la Santé. Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). 8 mars 2012. Accès : http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf?ua=1.

(24) Organisation mondiale de la Santé. Terms of reference. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Août 2013. Accès : http://www.who.int/immunization/sage/Full_SAGE_TORs.pdf?ua=1

(25) Kreimer AR. Overview of the Costa Rica HPV vaccine trial, in Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress. 2013: Florence, Italie.

(26) Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA *et al.* Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(9):862-70.

(27) Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A *et al.* Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(19):1444-51.

(28) Safaeien M. Immunogenicity and efficacy of hpv vaccines based on fewer doses, in Eurogin, 2013 International Multidisciplinary Congress. 2013: Florence, Italie.

(29) Arguedas A, Soley C, Loaiza C *et al.* Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine*. 2010; 28(18):3171-9.

(30) Sankaranarayanan R. Trial of Two versus Three Doses of Human Papillomavirus (HPV), Vaccine in India. [consulté le 15 novembre 2013]; 2013. Accès : http://clinicaltrials.gov/show/NCT00923702

(31) Sankaranarayanan R. 2 vs 3 doses hpv vaccine schedule: low- and middle-income countries, in Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress. 2013: Florence, Italie.

(32) Sankaranarayanan R, Evaluation of Fewer Than Three Doses of HPV Vaccination in India, in World Health Organization Consultation Meeting. 2013: OMS, Genève.

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

(34) Institut national de santé publique. La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec et Comité scientifique ad hoc VPH. Juillet 2012:37-59.

(35) Romanowski B *et al.* Immune response to the HPV-16/18 as04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination, in Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress. 2013: Florence, Italie.

(36) GlaxoSmithKline Inc. Evaluation of the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals'HPV vaccine 580299 when administered in healthy females aged 9 – 25 years using an alternative schedule and an alternative dosing as compared to the standard schedule and dosing. 2013 [consulté le 14 novembre 2013]. Accès : http://download.gskclinicalstudyregister

(37) Puthanakit T *et al.* Immune responses to a 2-dose schedule of the hpv-16/18 as04-adjuvanted vaccine in girls (9-14) versus 3 doses in women (15-25): a randomised trial, in Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress. Florence, Italie. 2013.

(38) GlaxoSmithKline Inc. Immunogenicity and safety study of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' human papillomavirus (HPV)-16/18 L1 AS04 vaccine when administered according to alternative 2-dose schedules in 9 - 14 year old females. 2013 [consulté le 14 novembre 2013]. Accès : http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/1ae03c85-a5fe-4339-a1e1-03a3d97f6793

(39) Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, Meric D, Dobbelaere K, Thomas F, Descamps D. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J.* Mars 2011; 30(3):e49-55. 2011.

(40) Safaeien M. Immunogenicity of the bivalent HPV vaccine among partially vaccinated young girls in Uganda, in 28th International Papillomavirus Conference & Clinical and Public Health Workshops, Abstract book page no. 326.2012: San Juan, Puerto Rico. p. 326.

(41) Sauvageau C *et al.* Two doses of quadrivalent hpv vaccine might be sufficient when vaccinating preadolescents, in Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress. 2013:Florence, Italie. *ISPM*, Université de Bernes, 24.03.2014 39.

(42) Gilca V et Sauvageau C. Immunogenicity of one and two doses of Gardasil in 9-10 year-old girls and the effect of a booster dose of Gardasil or Cervarix® given 3 years later, in World Health Organization Consultation Meeting. 2013: OMS, Genève.

(43) Gilca V. Interchangeable use of Gardasil and Cervarix: Preliminary safety data, in 28th international papillomavirus conference. 2012: San Juan, Puerto Rico.

(44) Institut national de santé publique. La vaccination des pré-adolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec : deux ou trois doses? 2013 [consulté le 14 novembre 2013]. Accès :
http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1683_VaccinPreAdoVPHQc_2ou3Doses.pdf

(45) Squarzon L *et al.* Evaluation of neutralizing and cross-neutralizing antibodies induced by HPV prophylactic vaccines: an independent study. Eurogin 2013.

(46) Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC *et al.* Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013; 11:227, 7015-11-227.

(47) Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014; 348:g1458.

(48) Garland SM *et al.* Measures of vaccine effectiveness. Abstract no. SS 22-7 in Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress. 2013: Florence, Italie.

(49) Leval A, Herweijer E, Ploner A *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(7):469-74.

(50) Herweijer E, Leval A, Ploner A *et al.* Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014; 311(6):597-603.

(51) Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard, S, Dillner, J, Netterlid E, Sparén P, Arnheim-Dahlström, L. Dose. Dose effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine: A national cohort study. Abstract no. OC 6-6 in Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress. 2013: Florence, Italie.

(52) Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C *et al.* Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(7):929-34.

(53) Pollock K *et al.* Early effect of the HPV bivalent vaccine on high-risk HPV prevalence and high-grade cervical abnormalities in Scotland. Abstract no. OC 6-2 in Eurogin 2013 International multidisciplinary Congress. 2013: Florence, Italie.

(54) GlaxoSmithKline. Immunogenicity and safety of 2 doses of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine compared to 2 or 3 doses of HPV-6/11/16/18 vaccine: A randomized trial. Abstract no. PH.PD04.02. International papillomavirus conference. Seatle, États-Unis. Août 2014.

(55) Boxus M, Lockman L, Fochesato M, Lorin C, Thomas F, Giannini SL, Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix® vaccine following a 2-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine* 32. 2014:3232-3236.

(56) Safaeian M, Porras C, Pan Y *et al.* Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013; 6(11):1242-50.

(57) Merck Canada Inc. Monographie de produit Gardasil[MD]. Kirkland (Québec), 2007.

(58) Organisation mondiale de la Santé. Mise à jour du GACVS concernant l'innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain (PVH). Genève. 13 juin 2013. Accès : http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_statement_HPV_Vaccines_13Jun2013_FR.pdf?ua=1

(59) Becker-Dreps S, Otieno WA, Brewer NT *et al.* HPV vaccine acceptability among Kenyan women. *Vaccine*. 2010; 28(31):4864-7.

(60) Bramley JC, Wallace LA, Ahmed S *et al.* Universal hepatitis B vaccination of UK adolescents: a feasibility and acceptability study. *Commun Dis Public Health*. 2002; 5(4):318-20.