

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

Recommandations mises à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : Calendrier de vaccination du vaccin nonavalent contre le VPH à deux doses et utilisation des vaccins anti-VPH chez les 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:

Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in 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, 2017

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

Cat.: HP40-157/1-2017F-PDF

ISBN: 978-660-07291-3

Pub.:160302

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

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI	3
I. Introduction	7
II. Méthodologie	7
III. Épidémiologie	9
IV. Vaccin VPH9.....	9
V. Les vaccins contre le VPH dans les populations immunodéprimées	17
VI. Recommandations	19
VII. Priorités en matière de recherche	22
VIII. Questions liées à la surveillance	23
Tableaux.....	24
Liste des abréviations	27
Remerciements.....	29
Références	29

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

Le sommaire qui suit fait ressortir l'information importante pour les vaccinoteurs. 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 s'ils présentent un risque élevé ou faible.

Les types de VPH à haut risque peuvent causer le cancer du col de l'utérus et les cancers anogénitaux, ainsi que certains cancers du cerveau et du cou. Les types de VPH à faible risque peuvent causer des condylomes acuminés (également appelés verrues anogénitales [VAG]).

L'utilisation de Gardasil^{MD} (vaccin VPH4) est autorisée au Canada depuis 2006 pour la prévention des VAG liées aux types 6 et 11 du VPH et des cancers liés aux types 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 du VPH. L'utilisation de Gardasil^{MD} 9 (vaccin VPH9) est autorisée au Canada depuis le 5 février 2015 pour la prévention des infections causées par les types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 du VPH, suivant un calendrier d'immunisation à trois doses; ainsi que pour la prévention des cancers anogénitaux, des lésions précancéreuses connexes et des VAG liées aux types de VPH contenus dans le vaccin. Le vaccin VPH9 a été recommandé par le CCNI en juillet 2016.

Une étude de phase III en cours a récemment permis de recueillir des données démontrant que l'immunogénicité du vaccin VPH9 suivant un calendrier d'immunisation à deux doses était non inférieure à un calendrier à trois doses, autant chez les femmes que les hommes. Le profil d'innocuité d'un calendrier de vaccination à deux doses est également semblable à celui d'un calendrier à trois doses. Gardasil^{MD}9 est autorisée au Canada par l'organisme de réglementation fédéral, Santé Canada, selon un calendrier à deux doses depuis le 15 décembre.

Plusieurs études récentes ont également examiné l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins VPH2 et VPH4 chez les populations immunodéprimées.

2. Qui

Filles et femmes

Les vaccins VPH2, VPH4 et VPH9 sont indiqués chez toutes les filles et les femmes de 9 à 45 ans. Le vaccin VPH2 est indiqué chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans pour la prévention des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus associés aux types de VPH contenus dans le vaccin. Les vaccins VPH4 et VPH9 sont indiqués pour la prévention des maladies suivantes associées aux types de VPH contenus dans les vaccins :

Chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans

- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin
- Verrues anogénitales

Chez les filles et les femmes de 9 à 26 ans

- Lésions précancéreuses et cancer de l'anus

Garçons et hommes

Les vaccins VPH4 et VPH9 sont indiqués chez tous les garçons et les hommes de 9 à 26 ans pour la prévention des cancers de l'anus, des lésions précancéreuses et des VAG. Le vaccin VPH2 n'est pas indiqué chez les hommes pour le moment.

Les vaccins contre le VPH ne sont **pas** indiqués chez :

- les filles ou les garçons de moins de 9 ans, car aucune donnée en matière d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible dans ces groupes.

3. Comment

Les vaccins contre le VPH ont été homologués au Canada par l'organisme de réglementation fédéral, Santé Canada, pour une administration en **trois** doses distinctes de 0,5 mL :

- le vaccin VPH2 à 0, 1 et 6 mois;
- le vaccin VPH4 à 0, 2 et 6 mois;
- le vaccin VPH9 à 0, 2 et 6 mois.

Les vaccins VPH ont également été homologués au Canada par l'organisme de réglementation fédéral, Santé Canada, pour une administration en **deux** doses distinctes de 0,5 mL chez les personnes immunocompétentes plus jeunes :

- le vaccin VPH2 à 0 et 6 mois chez les filles de 9 à 14 ans au moment de la première injection (autorisation le 3 juillet 2014);
- le vaccin VPH4 à 0 et 6 mois ou à 0 et 12 mois chez les personnes de 9 à 13 ans (autorisation le 10 mars 2015);
- le vaccin VPH9 à 0 et 5 à 13 mois chez les personnes de 9 à 14 ans (autorisation le 15 décembre 2016).

D'après les données probantes actuelles, le CCNI recommande ce qui suit (voir le [Tableau 1](#) pour obtenir un résumé de ces recommandations et la qualité des données probantes sur lesquelles les recommandations sont fondées) :

- On peut utiliser un calendrier de vaccination à deux ou à trois doses pour administrer le vaccin VPH9 aux filles et garçons immunocompétents de 9 à 14 ans (tout comme les vaccins VPH2 ou VPH4). Dans le cadre d'un calendrier à deux doses, la seconde dose devrait être administrée au moins 24 semaines après l'administration de la première.
- Le vaccin VPH9 peut être administré selon un calendrier d'immunisation à trois doses chez les femmes ou les hommes de 15 ans ou plus (tout comme les vaccins VPH2 ou VPH4).
- Un calendrier à trois doses doit être maintenu dans le cas des vaccins VPH2, VPH4 ou VPH9 chez les populations immunodéprimées, les personnes

immunocompétentes infectées par le VIH et les personnes qui n'ont pas reçu de dose de vaccin contre le VPH avant l'âge de 15 ans, en veillant à prévoir au moins 24 semaines d'intervalle entre la première et la dernière dose de vaccin contre le VPH.

Tableau 1. Recommandations du CCNI concernant le calendrier d'immunisation contre le VPH

GROUPES RECOMMANDÉS	CALENDRIER D'IMMUNISATION RECOMMANDÉ	VACCINS CONTRE LE VPH ET CATÉGORIES DU CCNI D'APRÈS LES DONNÉES PROBANTES (voir le Tableau 8 pour obtenir une explication de la classification des données probantes par le CCNI)
Filles en santé de 9 à 14 ans (immunocompétentes et non infectées par le VIH) (et femmes en santé de 15 ans et plus chez qui la première dose a été administrée entre 9 et 14 ans)	Calendrier à deux ou trois doses	VPH2 ou VPH4 (catégorie A) VPH9 (catégorie B)
Femmes en santé de 15 ans et plus (immunocompétentes et non infectées par le VIH)	Calendrier à trois doses	VPH2 ou VPH4 (catégorie A) ou VPH9 (catégorie B)
Garçons en santé de 9 à 14 ans (immunocompétents et non infectés par le VIH) (et hommes en santé de 15 ans et plus chez qui la première dose a été administrée entre 9 et 14 ans)	Calendrier à deux ou trois doses	VPH4 ou VPH9 (catégorie B)
Hommes en santé de 15 ans et plus (immunocompétents et non infectés par le VIH)	Calendrier à trois doses	VPH4 ou VPH9 (catégorie B)
Personnes immunodéprimées et personnes immunocompétentes infectées par le VIH	Calendrier à trois doses	VPH2 ou VPH4 chez les sujets de sexe féminin (catégorie B); VPH4 chez les sujets de sexe masculin (catégorie B); VPH9 chez les sujets de sexe féminin ou masculin (catégorie I)

Des efforts devraient être faits pour administrer les vaccins contre le VPH aux intervalles recommandés. Lorsqu'un calendrier abrégé est nécessaire, les intervalles minimaux entre les doses de vaccin doivent être respectés. Dans un calendrier à trois doses, l'intervalle minimal entre la première et la deuxième dose du vaccin est de 4 semaines, l'intervalle minimal entre la deuxième et la troisième dose du vaccin est de 12 semaines et **l'intervalle minimal entre la première et la dernière dose dans un calendrier à deux ou trois doses est de 24 semaines.**

À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour recommander, à l'échelle de la population, une nouvelle immunisation par le vaccin VPH9 des personnes ayant reçu une série de vaccins avec un autre vaccin contre le VPH, comme le mentionnait la Déclaration précédente⁽¹⁾.

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, hommes et femmes, sexuellement actifs auront une infection au VPH transmissible sexuellement au cours de leur vie. Même si une personne est déjà infectée 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 personnes immunodéprimées présentent un risque accru d'infection au VPH et des cancers liés au VPH.

Au Canada, l'immunisation contre les types 16 et 18 du VPH par le vaccin VPH2, VPH4 ou VPH9 peut prévenir environ 70 % des cancers anogénitaux et 60 % des lésions précancéreuses du col de l'utérus à risque élevé. L'immunisation par le vaccin VPH9 peut prévenir jusqu'à 14 % de plus des cancers anogénitaux et jusqu'à 30 % de plus des lésions précancéreuses du col de l'utérus à risque élevé causés par les cinq types de VPH supplémentaires (31, 33, 45, 52 et 58) contre lesquels le vaccin fournit une protection. L'immunisation par un vaccin VPH4 ou VPH9 peut prévenir environ 85 à 90 % des VAG (types 6 et 11 du VPH).

Un calendrier de vaccination à deux doses dans le cas du vaccin VPH9 peut être privilégié par des provinces/territoires, selon la cohérence avec les programmes existants concernant le vaccin VPH4, ainsi que d'autres avantages individuels et programmatiques.

I. INTRODUCTION

En avril 2016, une déclaration du CCNI a été publiée à titre de document préliminaire à l'intention des intervenants provinciaux/territoriaux dans le but de résumer les données probantes et les recommandations concernant le vaccin contre le virus nonavalent du papillome humain (VPH9) (Gardasil^{MD}9, Merck Canada Inc.) dont l'utilisation a été autorisée au Canada en février 2015, et de clarifier les intervalles minimaux entre les doses des calendriers de vaccination contre le VPH à deux et à trois doses⁽¹⁾. Cette déclaration a été publiée en ligne en juillet 2016. Lorsque la Déclaration précédente du CCNI a été rédigée, ce dernier ne disposait pas de suffisamment de données probantes pour recommander un calendrier de vaccination à deux doses dans le cas du vaccin VPH9. Cependant, de nouvelles données, qui évaluent un calendrier de vaccination à deux doses sont devenues disponibles. Le CCNI a examiné ces données probantes nouvellement acquises en vue de fournir, en temps opportun, des conseils sur la possibilité d'administrer le vaccin VPH9 selon un calendrier de vaccination à deux doses. Le vaccin VPH9 est autorisée au Canada par l'organisme de réglementation fédéral, Santé Canada, selon un calendrier à deux doses depuis le 15 décembre.⁽²⁾

Les déclarations précédentes du CCNI traitaient également de l'utilisation des vaccins contre le VPH chez les populations immunodéprimées, mais cette analyse s'est largement effectuée en l'absence de preuves solides pour ces groupes. Récemment, un nombre croissant d'études ont particulièrement examiné les réponses de sous-groupes immunodéprimés aux vaccins contre le VPH, ce qui a déclenché une analyse documentaire du CCNI sur ce sujet.

La présente déclaration :

- examinera les données probantes concernant un calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9 et formulera des recommandations;
- résumera les données probantes obtenues dans le cadre d'une récente analyse documentaire du CCNI sur l'utilisation des vaccins contre le VPH chez les populations immunodéprimées et formulera des recommandations sur l'utilisation du vaccin contre le VPH dans ces groupes.

II. MÉTHODOLOGIE

Administration du vaccin VPH9 selon un calendrier à deux doses

Le CCNI a examiné les questions clés relatives au vaccin VPH9 proposées par son groupe de travail sur le VPH (GTVPH), à savoir notamment : l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin VPH9 selon un calendrier de vaccination à deux doses⁽¹⁾. La synthèse des connaissances, y compris une analyse du contexte, a été effectuée par un coordonnateur de projet scientifique de l'ASPC, un médecin spécialiste également de l'ASPC et le GTVPH. Un seul essai clinique a été cerné, dont les résultats n'ont jamais été revus par les pairs, mais qui ont fait l'objet d'une présentation au GTVPH le 26 novembre 2015, suivie d'une présentation au CCNI le 10 février 2016, puis d'une présentation publique le 24 février 2016, à l'occasion d'une réunion de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)⁽³⁾. Des méthodes et des résultats abrégés concernant cette étude (V503-010) sont disponibles sur le site Web de ClinicalTrials.gov, dans la base de données du registre et des résultats des essais cliniques internationaux⁽⁴⁾. Le CCNI a obtenu d'autres renseignements non publiés sur les méthodologies auprès du responsable de l'essai clinique (soit le fabricant du vaccin, Merck) afin d'en évaluer la

méthodologie, conformément aux critères établis par le CCNI. Le GTVPH a examiné les méthodes et les résultats de l'étude, et deux examinateurs indépendants ont évalué sa validité interne afin de déterminer le niveau et la qualité des données probantes, validés par le président du groupe de travail. Bien que ces données n'aient pas encore été officiellement publiées dans une revue scientifique à comité de lecture au moment de la rédaction de la présente déclaration, un processus modifié d'examen de l'étude par les pairs a été mené par le GTVPH et le CCNI. On a tenu compte de ces données probantes en fonction de leurs mérites scientifiques en vue de la synthèse des connaissances. Le 4 avril 2016, l'Agence européenne des médicaments a été le premier organisme de réglementation à autoriser l'utilisation du vaccin Gardasil^{MD9} selon un calendrier de vaccination à deux doses, en s'appuyant sur un examen des données tirées de l'étude V503-010⁽⁵⁾. De plus, le Comité mixte sur la vaccination et l'immunisation du Royaume-Uni a examiné l'immunogénicité et l'innocuité lors de sa réunion du 1^{er} juin 2016, au cours de laquelle il a conclu que le vaccin VPH9 peut être utilisé selon un calendrier de vaccination à deux doses dans le programme de vaccination des femmes du Royaume-Uni⁽⁶⁾. Gardasil^{MD9} est autorisée au Canada par l'organisme de réglementation fédéral, Santé Canada, selon un calendrier à deux doses depuis le 15 décembre⁽²⁾.

Après une évaluation critique de l'étude V503-010, il a été préparé un tableau sommaire présentant les cotes de qualité des données probantes à l'aide de la hiérarchie méthodologique du CCNI (Tableau 6), et ont été élaborées les recommandations proposées. Les données et les recommandations proposées ont été présentées au GTVPH le 10 février et le 16 mai 2016. Le Comité a adopté des recommandations précises à la suite d'un examen approfondi des données probantes lors de la réunion du CCNI le 9 juin 2016, ainsi qu'une révision finale de celles-ci le 29 août 2016.

Les vaccins contre le VPH dans les populations immunodéprimées

Le CCNI a examiné diverses questions clés en vue d'une analyse documentaire sur les vaccins contre le VPH, comme l'a proposé le GTVPH, y compris la question suivante : « Les résultats de la vaccination sont-ils différents d'un sous-groupe de populations immunodéprimées à l'autre? » Une analyse documentaire a été effectuée selon la méthodologie du CCNI établie⁽⁷⁾. Les détails de cette analyse et de la méthodologie connexe (termes de recherche, critères d'inclusion/exclusion, bases de données, nombre de résultats) se trouvent dans *l'Examen de la documentation du CCNI concernant l'immunisation contre le VPH des populations immunodéprimées*. La synthèse des connaissances, y compris une analyse du contexte et une analyse documentaire, a été effectuée par un coordonnateur de projet scientifique, puis révisée par un médecin spécialiste, tous deux de l'ASPC, ainsi que par le GTVPH. Après une évaluation critique de chacune des études, il a été préparé des tableaux sommaires présentant les cotes de qualité des données probantes à l'aide de la hiérarchie méthodologique du CCNI (Tableau 6) et ont été élaborées les recommandations proposées. Ces données et les recommandations proposées ont été présentées au GTVPH le 10 février 2016. Le Comité a adopté des recommandations précises d'un examen approfondi des données, lors de la réunion du CCNI le 9 juin 2016, et d'une révision finale de ces données le 29 août 2016.

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

Il existe de solides données probantes épidémiologiques indiquant qu'une infection persistante par les types de VPH à risque élevé peut mener au développement de lésions précancéreuses susceptibles d'évoluer en cas de cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin chez les femmes, de cancer du pénis chez les hommes et de cancer de l'anus et de l'oropharynx chez les hommes et les femmes⁽⁸⁻¹⁰⁾. Outre les membres de l'espèce alpha-7 du VPH (VPH de types 18 et 45) qui sont surreprésentés dans les lésions glandulaires, d'autres types de VPH à risque élevé sont principalement associés aux carcinomes des cellules épithéliales et aux carcinomes épidermoïdes.

Il n'a pas été réalisé un examen complet de l'épidémiologie selon le type de VPH pour les populations immunocompétentes ou immunodéprimées, puisque ce n'était pas l'un des objectifs de la présente déclaration du Comité consultatif.

Types de vaccins VPH9

On trouvera une évaluation complète du fardeau estimatif de la maladie en ce qui concerne les types de VPH contenus dans les vaccins VPH2, VPH4 et VPH9 dans la déclaration antérieure du CCNI intitulée « Recommandations mises à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : Vaccin nonavalent contre le VPH et précisions sur les intervalles de temps minimaux entre les doses dans le calendrier de vaccination contre le VPH »⁽¹⁾.

Populations immunodéprimées

Les données probantes qui s'accumulent semblent indiquer que les taux d'infection au VPH et les effets connexes sont en hausse dans les populations immunodéprimées, notamment celles infectées par le VIH⁽¹¹⁾ et les receveurs de transplantation d'organe plein⁽¹²⁾. Une méta-analyse a révélé que les rapports normalisés d'incidence concernant les cancers liés au VPH dans ces groupes étaient de 1,6 à 30 fois plus élevés que ceux que présente la population générale⁽¹³⁾.

IV. VACCIN VPH9

IV.1 Préparations des vaccins contre le VPH approuvés au Canada

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

Détails du produit	Cervarix ^{MD} (VPH2)	Gardasil ^{MD} (VPH4)	Gardasil 9 ^{MD} (VPH9)
Immunogènes (Protéines L1 recombinantes des types du VPH :)	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Fabricant	GlaxoSmithKline Inc.	Merck Canada Inc.	Merck Canada Inc.
Autorisation	<ul style="list-style-type: none"> filles et femmes de 9 à 45 ans 	<ul style="list-style-type: none"> filles et femmes de 9 à 45 ans garçons et hommes de 9 à 26 ans 	<ul style="list-style-type: none"> filles et femmes de 9 à 45 ans garçons et hommes de 9 à 26 ans
Composantes antigéniques (µg) :			
Protéine L1 du type 18 du VPH	20	20	40
Protéine L1 du type 16 du VPH	20	40	60
Protéine L1 du type 11 du VPH		40	40
Protéine L1 du type 6 du VPH		20	30
Protéine L1 du type 31 du VPH			20
Protéine L1 du type 33 du VPH			20
Protéine L1 du type 45 du VPH			20
Protéine L1 du type 52 du VPH			20
Protéine L1 du type 58 du VPH			20
Adjuvant	500 µg d'hydroxyde d'aluminium 50 µg 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (AS04)	225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (AAHS)	500 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (AAHS)
Autres ingrédients	Chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium déshydraté, eau pour injection	chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau pour injection	L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, chlorure de sodium et eau pour injection

IV.2 Efficacité du calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9

L'utilisation des vaccins contre le VPH a été autorisée sur la base de leur efficacité clinique démontrée chez les femmes de 16 à 45 ans et les hommes de 16 à 26 ans. Chez les plus jeunes, l'efficacité a été inférée à l'aide d'études de corrélation immunologique avant l'homologation qui ont démontré que la réponse immunitaire aux antigènes contenus dans le vaccin n'était pas plus faible dans les différents groupes d'âge. La prémisse sous-jacente dans les études de corrélation immunologique est que si la cohorte étudiée atteint des niveaux d'anticorps semblables à ceux de la cohorte pour laquelle l'efficacité a déjà été établie, les résultats relatifs à l'efficacité peuvent être inférés dans la population visée par l'essai. À l'heure actuelle, il n'existe aucun corrélat immunologique connu concernant la protection contre l'infection au VPH.

Dans le cas d'un calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 6 mois ou à 0 et 12 mois), les analyses de l'immunogénicité démontrent la non-infériorité pour les jeunes femmes (de 9 à 14 ans), comparativement aux femmes adultes (de 16 à 26 ans) ayant reçu trois doses, pour lesquelles l'efficacité du vaccin VPH9 a déjà été démontrée pour les infections et les maladies liées aux types 31, 33, 45, 52 et 58 du VPH⁽¹⁾⁽¹³⁾. Les analyses de l'immunogénicité suivant un calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9 chez les jeunes femmes ont également démontré la non-infériorité pour les types de VPH 6, 11, 16 et 18, comparativement aux femmes adultes (de 16 à 26 ans) qui ont reçu le vaccin VPH9 selon un calendrier à trois doses; et les réponses ont, à leur tour, été non inférieures à celles des femmes adultes soumises à un calendrier de vaccination à trois doses du vaccin VPH4 chez qui l'efficacité avait déjà été établie pour les infections et les maladies liées aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH⁽¹⁴⁾.

Il est donc possible d'inférer l'efficacité d'un calendrier de vaccination à deux doses dans le cas du vaccin VPH9 en s'appuyant sur le principe de la corrélation immunologique établi à partir des données disponibles.

IV.3 Immunogénicité du calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9

La phase III en cours d'un essai contrôlé randomisé (ECR) (Merck protocole V503-010) consiste à examiner l'immunogénicité et l'innocuité d'un calendrier de vaccination à trois doses par rapport à un calendrier d'immunisation à deux doses pour le vaccin VPH9^(3, 4). Bien qu'il n'existe actuellement aucun corrélat connu concernant la protection contre le VPH à la suite de la vaccination, les taux de séroconversion et les titres des anticorps de l'immunoglobuline G (IgG) contre le VIH sont souvent utilisés dans l'ensemble des groupes pour comparer l'immunité relative; ces données sur l'immunogénicité peuvent être utilisées plus tard pour interpréter l'efficacité selon le principe de la corrélation immunologique.

Cette étude est actuellement la seule preuve qui se fonde directement sur les résultats en matière d'immunogénicité d'un calendrier de vaccination à deux doses avec le vaccin VPH9; aussi, elle a été cotée comme preuve de niveau I de grande qualité par deux examinateurs indépendants et le président du GTVPH -- classement qui a été appuyé par ce dernier et le CCNI. L'étude a recruté 753 filles de 9 à 14 ans, 451 garçons de 9 à 14 ans et 314 jeunes

femmes de 16 à 26 ans, répartis dans six groupes de traitement. L'objectif premier consistait à comparer l'administration de deux doses (à 0 et 6 mois) du vaccin VPH9 à des filles et des garçons (de 9 à 14 ans) à l'administration de trois doses (à 0, 2 et 6 mois) du vaccin VPH9 à des femmes. Il n'existe pas actuellement d'étude évaluant directement un calendrier de vaccination à deux doses pour ce qui est du vaccin VPH9 chez les femmes et les hommes de 15 ans et plus. Cependant, une récente étude réalisée en Inde⁽¹⁵⁾ a laissé entendre que l'administration de deux doses du vaccin VPH4 peut être immunogène chez les jeunes filles de 10 à 18 ans; le CCNI continuera donc d'examiner les données probantes semblables au fur et à mesure qu'elles deviendront disponibles afin de déterminer le calendrier de vaccination optimal au VPH9 pour les personnes de 15 ans et plus.

Sujets féminins : calendrier de vaccination à deux doses (à 0 et 6 mois)

Les données semblent indiquer que l'immunogénicité d'un calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9 chez les filles était comparable à celle d'un calendrier de vaccination à trois doses chez les femmes.

Les résultats des tests de dépistage d'anticorps dans les TMG de 290 filles de 9 à 14 ans qui ont reçu deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 6 mois) ont été mesurés un mois après l'administration de la dernière dose du vaccin; ces résultats ont ensuite été comparés aux résultats de 308 femmes de 16 à 26 ans qui ont reçu trois doses du même vaccin (à 0, 2 et 6 mois). Les TMG d'anticorps pour tous les neuf types de vaccins contre le VPH étaient non inférieurs chez les filles qui ont reçu deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 6 mois), comparativement aux femmes qui ont reçu trois doses du vaccin VPH9 (à 0, 2 et 6 mois), les rapports de TMG étant de 1,60 à 2,96 fois plus élevés que ceux des femmes ayant reçu trois doses.

Les taux de séroconversion ont dépassé 99 % pour tous les neuf types de vaccins contre le VPH chez les filles de 9 à 14 ans soumises à un calendrier à deux doses (à 0 et 6 mois), un mois après l'administration de la dernière dose du vaccin. Dans le même ordre d'idées, les taux de séroconversion des femmes soumises à un calendrier de vaccination à trois doses (à 0, 2 et 6 mois) ont dépassé 99 % dans le cas de huit des neuf types de vaccins contre le VPH, et le taux de séroconversion a été de 97,9 % dans le cas du type 45 du VPH.

Sujets féminins : autre option de calendrier de vaccination à deux doses (à 0 et 12 mois)

Dans le but d'examiner les effets d'un intervalle prolongé entre les doses, un groupe combiné de 145 filles et 147 garçons a reçu deux doses du vaccin VPH9 à 0 et 12 mois. Les taux de séroconversion de ce groupe combiné ont été de 100 % pour tous les neuf types de vaccin contre le VPH. Les TMG d'anticorps pour tous les neuf types de vaccin contre le VPH dans ce groupe de filles et de garçons étaient non inférieurs comparativement à ceux des femmes qui ont reçu trois doses (à 0, 2 et 6 mois) du vaccin VPH9.

Bien que l'immunogénicité des calendriers de vaccination à deux doses (à 0 et 6 mois par rapport à 0 et 12 mois) n'ait pas fait l'objet d'une comparaison statistique directe, on peut observer que les rapports de TMG chez les garçons et les filles qui reçoivent deux doses de vaccin selon un intervalle plus long (à 0 et 12 mois) ont été de 1,96 à 6,31 fois plus élevés que les réponses des femmes qui reçoivent le vaccin selon un calendrier à trois doses (à 0, 2 et 6 mois) pour tous les neuf types de vaccin contre le VPH, la plupart des rapports ayant une

valeur supérieure à 3. En revanche, les rapports de TMG des garçons et des filles qui reçoivent deux doses de vaccin selon un intervalle plus court (à 0 et 6 mois) ont été de 1,65 à 2,99 fois plus élevés que les réponses des femmes qui reçoivent le vaccin selon un calendrier à trois doses (à 0, 2 et 6 mois). Ces constatations portent à croire qu'un calendrier de vaccination à 0 et 12 mois peut avoir des avantages du point de vue de l'immunogénicité, comparativement à 0 et 6 mois. La portée clinique de ces résultats est inconnue. Bien que les données de suivi à long terme ne soient pas disponibles à l'heure actuelle pour un calendrier de vaccination au VPH9 à deux doses, une étude visant à évaluer la durée des réponses aux vaccins jusqu'à 36 mois est en cours.

Une analyse exploratoire a été réalisée afin de comparer les TMG un mois après la dernière dose de vaccin chez les filles de 9 à 14 ans soumises à un calendrier à deux doses (à 0 et 6 mois ou à 0 et 12 mois) par rapport à un calendrier à trois doses (à 0, 2 et 6 mois) dans le même groupe d'âge. Des niveaux plus faibles de TMG d'anticorps contre le VPH ont été observés pour les types de VPH 18, 31, 45, et 52 chez les filles qui ont reçu deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 6 mois) par rapport aux filles du même groupe d'âge qui ont reçu trois doses du vaccin VPH9 (à 0, 2 et 6 mois); et les rapports de TMG ont été de 0,54 à 1,29 fois comparativement aux réponses des filles qui ont reçu trois doses. Chez les filles soumises à l'autre option de calendrier de vaccination à deux doses (à 0 et 12 mois), seuls les niveaux de TMG d'anticorps contre le type 45 du VPH ont notamment été plus faibles que ceux des filles soumises à un calendrier de vaccination au VPH9 à trois doses (à 0, 2 et 6 mois), le ratio de TMG étant de 0,66. La portée clinique de ces comparaisons exploratoires est inconnue et, à l'heure actuelle, il n'existe aucun suivi à long terme ni de données sur l'efficacité en ce qui concerne un calendrier de vaccination de sujets féminins au VPH9 à deux doses (à 0 et 6 mois ou à 0 et 12 mois) ou encore un calendrier de vaccination à trois doses (à 0, 2 et 6 mois). Toutefois, ces deux calendriers de vaccination à deux doses employés pour vacciner des filles (de 9 à 14 ans) étaient non inférieurs, comparativement au calendrier à trois doses (à 0, 2 et 6 mois) employé pour vacciner des femmes (de 16 à 26 ans) pour lequel des données sur l'efficacité de la corrélation immunologique sont disponibles.

Sujets masculins : calendrier de vaccination à deux doses (à 0 et 6 mois)

Les données semblent indiquer que l'immunogénicité d'un calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9 chez les garçons était comparable à celle d'un calendrier de vaccination à trois doses chez les femmes.

Les résultats des tests de dépistage d'anticorps dans les TMG de 294 garçons de 9 à 14 ans qui ont reçu deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 6 mois) ont également été comparés aux résultats de 308 jeunes femmes de 16 à 26 ans qui ont reçu trois doses du même vaccin (à 0, 2 et 6 mois). Les TMG d'anticorps pour tous les neuf types de vaccins contre le VPH étaient non inférieurs chez les garçons qui ont reçu deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 6 mois), comparativement aux femmes qui ont reçu trois doses du vaccin VPH9 (à 0, 2 et 6 mois), les rapports de TMG étant de 1,65 à 2,99 fois plus élevés que ceux des femmes ayant reçu trois doses. Les taux de séroconversion ont dépassé 99 % pour tous les neuf types de vaccins contre le VPH chez ces garçons de 9 à 14 ans soumis à un calendrier à deux doses (à 0 et 6 mois), un mois après l'administration de la dernière dose du vaccin.

Dans le but d'examiner les effets d'un intervalle prolongé entre les doses, un groupe combiné de 145 filles et 147 garçons a reçu deux doses du vaccin VPH9 à 0 et 12 mois. Les taux de

séroconversion de ce groupe combiné ont été de 100 % pour tous les neuf types de vaccin contre le VPH. Les TMG d'anticorps pour tous les neuf types de vaccins contre le VPH dans ce groupe de garçons et de filles étaient non inférieurs, comparativement aux femmes qui ont reçu trois doses du vaccin VPH9 (à 0, 2 et 6 mois) – les rapports de TMG étant de 1,96 à 6,31 fois plus élevés que les réponses des femmes ayant reçu trois doses.

Sujets masculins : autre option de calendrier de vaccination à deux doses (à 0 et 12 mois)

Bien que l'immunogénicité des calendriers de vaccination à deux doses (à 0 et 6 mois par rapport à 0 et 12 mois) n'ait pas fait l'objet d'une comparaison statistique directe, on peut observer que les rapports de TMG chez les garçons et les filles qui reçoivent deux doses de vaccin selon un intervalle plus long (à 0 et 12 mois) ont été de 1,96 à 6,31 fois plus élevés que les réponses des femmes qui reçoivent le vaccin selon un calendrier à trois doses (à 0, 2 et 6 mois) pour tous les neuf types de vaccin contre le VPH – la plupart des rapports ayant une valeur supérieure à 3. En revanche, les rapports de TMG des garçons et des filles qui reçoivent deux doses de vaccin selon un intervalle plus court (à 0 et 6 mois) ont été de 1,65 à 2,99 fois plus élevés que les réponses des femmes qui reçoivent le vaccin selon un calendrier à trois doses (à 0, 2 et 6 mois). Ces constatations portent à croire qu'un calendrier de vaccination à 0 et 12 mois peut avoir des avantages du point de vue de l'immunogénicité, comparativement à 0 et 6 mois. La portée clinique de ces différences est inconnue. Bien que les données de suivi à long terme ne soient pas actuellement disponibles pour un calendrier de vaccination au VPH9 à deux doses, une étude s'effectue en ce moment pour évaluer la durée des réponses aux vaccins jusqu'à 36 mois.

Tableau 3. Résumé des TMG par type de VPH selon le calendrier de vaccination, un mois après la dernière dose - mMU/mL (IC à 95 %) déterminé par un essai cLIA

Type de VPH	À 0, 6 mois, filles	À 0, 6 mois, garçons	À 0, 12 mois filles / garçons	À 0, 2, 6 mois, filles	À 0, 2, 6 mois, femmes
6	1 657,9 (1 479,6-1 857,6)	1 557,4 (1 391,5-1 743,1)	2 678,8 (2 390,2-3 002,1)	1 496,1 (1 334,1-1 677,8)	770,9 (684,8-867,9)
11	1 388,9 (1 240,4-1 555,3)	1 423,9 (1 273,2-1 592,3)	2 941,8 (2 626,6-3 294,9)	1 306,3 (1 165,5-1 464,0)	580,5 (516,0-653,0)
16	8 004,9 (7 160,5-8 948,8)	8 474,8 (7 582,4-9 472,3)	14 329,3 (12 796,4-16 045,9)	6 996,0 (6 254,1-7 825,8)	3 154,0 (2 807,1-3 543,7)
18	1 872,8 (1 651,6-2 123,6)	1 860,9 (1 641,1-2 110,2)	2 810,4 (2 474,9-3 191,3)	2 049,3 (1 806,4-2 324,8)	761,5 (670,8-864,5)
31	1 436,3 (1 272,1-1 621,8)	1 498,2 (1 326,5-1 692,0)	2 117,5 (1 873,7-2 393,1)	1 748,3 (1 548,1-1 974,5)	572,1 (505,8-647,2)
33	1 030,0 (920,4-1 152,7)	1 040,0 (928,9-1 164,3)	2 197,5 (1 961,9-2 461,3)	796,4 (712,0-890,9)	348,1 (311,5-389,1)
45	357,6 (313,7-407,6)	352,3 (309,0-401,7)	417,7 (365,9-476,9)	661,7 (580,6-754,1)	213,6 (187,7-243,2)
52	581,1 (521,9-647,1)	640,4 (575,2-713,0)	1 123,4 (1 008,1-1 251,9)	909,9 (817,6-1 012,5)	364,2 (327,0-405,6)
58	1 251,2 (1 119,6-1 398,4)	1 325,7 (1 186,2-1 481,6)	2 444,6 (2 185,2-2 734,9)	1 229,3 (1 100,7-1 373,0)	491,1 (438,6-549,8)

Tableau 4. Résumé des taux de séroconversion par type de VPH selon le calendrier d'immunisation, un mois après la dernière dose - Pourcentage (IC à 95 %) déterminé par un essai cLIA

Type de VPH	À 0, 6 mois, filles	À 0, 6 mois, garçons	À 0, 12 mois filles / garçons	À 0, 2, 6 mois, filles	À 0, 2, 6 mois, femmes
6	99,6 (97,9-100)	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	99,2 (97,2-99,9)	99,6 (97,7-100)
11	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	99,6 (97,8-100)	99,6 (97,7-100)
16	100 (98,7-100)	100 (98,7-100)	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	99,6 (97,8-100)
18	100 (98,7-100)	100 (98,7-100)	100 (98,6-100)	99,6 (98,0-100)	98,5 (96,2-99,6)
31	99,6 (98,0-100)	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	99,6 (97,9-100)
33	99,6 (98,0-100)	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	100 (98,7-100)	99,6 (98,0-100)
45	99,3 (97,4-99,9)	99,3 (97,4-99,9)	100 (98,6-100)	99,3 (97,4-99,9)	97,9 (95,4-99,2)
52	99,6 (98,0-100)	100 (98,7-100)	100 (98,6-100)	99,6 (98,0-100)	99,6 (98,0-100)
58	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	100 (98,6-100)	99,6 (98,0-100)	99,6 (97,9-100)

IV.4 Innocuité du calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9

Le vaccin VPH9 s'est avéré sûr et bien toléré, qu'il ait été administré selon un calendrier à deux ou à trois doses. Aucun décès n'est survenu et aucun n'était attendu parmi les personnes qui ont reçu le vaccin. Des effets indésirables graves (EIG) ont été observés chez 23 des 1 496 sujets, mais aucun de ces effets n'a été considéré comme étant lié au vaccin.

Sujets féminins

Aucun EI ou EIG lié à un vaccin donnant lieu à un arrêt de la vaccination n'a été observé chez les 294 filles (de 9 à 14 ans) randomisées selon un calendrier de vaccination à deux doses (à 0 et 6 mois) ayant fait l'objet d'un suivi. Dans le même ordre d'idées, aucun EI ou EIG lié à un vaccin donnant lieu à un arrêt de la vaccination n'a été observé chez les 300 filles (de 9 à 14 ans) ou les 313 femmes (de 16 à 26 ans) randomisées ou affectées selon un calendrier de vaccination à trois doses (à 0, 2 et 6 mois) ayant fait l'objet d'un suivi.

Sujets masculins

Aucun EI ou EIG lié à un vaccin donnant lieu à un arrêt de la vaccination n'a été observé chez les 296 garçons (de 9 à 14 ans) randomisés selon un calendrier de vaccination à deux doses (à 0 et 6 mois) ayant fait l'objet d'un suivi. Parmi la population combinée de 293 filles et garçons appelés à recevoir deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 12 mois) ayant fait l'objet d'un suivi, il n'y a eu aucun cas d'EIG, mais un cas d'EI (urticaire) qui a donné lieu à un arrêt de la vaccination pour le sujet en question.

IV.5 Administration du vaccin et calendrier de vaccination

Administration des vaccins

Le vaccin VPH9 est administré par injection intramusculaire. Le Gardasil^{MD} 9 est autorisée au Canada par l'organisme de réglementation fédéral, Santé Canada, selon un calendrier à trois doses administrées à 0, 2 et 6 mois; ou un calendrier à deux doses administrées à 0 et 5 à 13 mois. Selon l'examen par les pairs, modifié par le CCNI, des données tirées des essais cliniques récents présentées par Merck, le CCNI recommande que le vaccin VPH9 soit offert aux filles et aux garçons immunocompétents de 9 à 14 ans selon un calendrier de vaccination à deux ou à trois doses (comme c'est le cas des vaccins VPH2 ou VPH4 dans cette population). La deuxième dose du vaccin VPH9 selon un calendrier à deux doses ne devrait pas être administrée plus tôt que 24 semaines (6 mois) après la première dose.

V. LES VACCINS CONTRE LE VPH DANS LES POPULATIONS IMMUNODÉPRIMÉES

Afin de permettre au CCNI de formuler les recommandations qu'expose la présente déclaration, l'ASPC a effectué une analyse documentaire détaillée concernant les résultats de la vaccination contre le VPH dans les populations immunodéprimées. Les éléments clés de preuve tirés de cette analyse sont résumés ci-après, et l'analyse documentaire complète se trouve en ligne. La liste intégrale des études est incorporée dans le tableau des données probantes de l'analyse documentaire du CCNI à ce sujet.

V.1 Preuve de l'immunogénicité dans les populations infectées par le VIH

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 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/ μ 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 des titres d'anticorps chez ces sujets ont été généralement élevés, mais certaines données probantes ont montré que ces niveaux de titres d'anticorps contre le VPH avaient tendance à être plus faibles que chez les groupes témoins historiques non infectés, bien que les réponses des anticorps dépassent toujours habituellement celles découlant d'une infection naturelle chez les personnes immunocompétentes. Dans une étude, l'ajout d'une quatrième dose de vaccin a semblé améliorer les réponses des titres d'anticorps et les taux de séroconversion.

Chez les sujets infectés par le VIH présentant de faibles niveaux de CD4 (inférieurs ou égaux à 200 cellules/ μ L), les taux de séroconversion étaient nettement plus faibles que chez les sujets infectés présentant des niveaux de CD4 plus élevés; les titres étaient également numériquement moins élevés que dans le groupe de comparaison, mais seul le titre pour le VPH6 était beaucoup plus bas. Dans le même ordre d'idées, une charge d'acide ribonucléique (ARN) du VIH supérieure à 10 000 copies/mL était significativement associée aux faibles taux de séroconversion, tandis qu'une charge d'ARN supérieure à 5 000 copies/mL était significativement associée à de faibles réponses du titre des 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 des 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 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^{MD} présentaient des TMG considérablement plus élevés que celles qui ont été immunisées au moyen du vaccin quadrivalent Gardasil^{MD}. Voir l'analyse documentaire du CCNI à ce sujet pour obtenir des détails complets et des analyses des études individuelles.

V.2 Preuve d'immunogénicité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise

Sur les onze études pertinentes cernées, seulement trois ont été évaluées comme étant de grande qualité, tandis que quatre ont été évaluées comme étant passables et deux, évaluées comme étant de mauvaise qualité; quant à la qualité des deux résumés, elle n'a 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 des anticorps peuvent être considérablement moins élevés que chez les groupes témoins en bonne santé. Cependant, les réponses aux anticorps dépassent toujours en général celles découlant d'une infection naturelle chez les personnes immunocompétentes. Des données probantes semblent indiquer que certaines modalités de traitement ont une plus grande incidence que d'autres, mais il n'y a pas suffisamment de données probantes pour cerner précisément les traitements les plus susceptibles de donner lieu à une moins grande quantité de titres d'anticorps dans le contexte de la vaccination contre le VPH. Voir l'analyse documentaire du CCNI à ce sujet pour obtenir des détails complets et des analyses des études individuelles.

V.4 Preuve de l'innocuité dans les populations infectées par le VIH

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 un résumé n'a pas pu être évalué. 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, aux fins de comparaison, 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. 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^{MD} qu'avec le Gardasil^{MD}. Les EIG ont été rares et seulement un EIG a été considéré comme étant possiblement lié à la vaccination. Voir l'analyse documentaire du CCNI à ce sujet pour obtenir des détails complets et des analyses des études individuelles.

V.5 Preuve d'innocuité dans les cas d'immunodéficience thérapeutique acquise

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, évaluées comme étant de qualité passable et cinq, évaluées comme étant de mauvaise qualité; et un résumé n'a pu être évalué en raison de renseignements limités. Dans l'ensemble, on a relevé l'innocuité et la tolérance de la vaccination contre le VPH des patients soumis à une immunosuppression thérapeutique en raison d'une transplantation ou de troubles auto-immuns/inflammatoires. Des ensembles de données incomplets et un manque général de groupes témoins rendent les comparaisons directes de l'innocuité difficiles à faire. Quatre publications comportant neuf

études de cas indiquent une poussée ou une nouvelle apparition d'une maladie auto-immune à la suite de la vaccination contre le VPH, mais de plus grandes études de cohorte indiquent toutefois que ces maladies ne sont pas touchées de façon préjudiciable par la vaccination contre le VPH. Voir l'analyse documentaire du CCNI à ce sujet pour obtenir des détails complets et des analyses des études individuelles.

VI. RECOMMANDATIONS

Depuis le 5 février 2015, l'utilisation de trois vaccins contre le VPH a été autorisée au Canada. Tous ces vaccins peuvent être utilisés selon un calendrier à trois doses (aux mois 0, 1 et 6 dans le cas du vaccin VPH2; et à 0, 2 et 6 mois dans le cas des vaccins VPH4 et VPH9). L'utilisation de deux de ces vaccins est autorisée selon un calendrier à deux doses (pour les filles de 9 à 14 ans dans le cas du vaccin VPH2, administrées à 0 et 6 mois; et pour les personnes de 9 à 13 ans dans le cas du vaccin VPH4, administrées à 0 et 6 mois ou à 0 et 12 mois).

Les vaccins VPH2, VPH4 et VPH9 offrent tous une protection contre les types 16 et 18 du VPH, qui sont responsables d'environ 70 % des cancers anogénitaux. Le vaccin VPH9 offre une protection contre cinq autres génotypes du VPH que l'on estime responsables d'environ 14 % des cancers anogénitaux chez les femmes et 4 % chez les hommes aux États-Unis⁽¹⁶⁾. Les vaccins VPH4 et VPH9 offrent également une protection contre les génotypes 6 et 11 du VPH, qui causent entre 85 et 90 % des VAG^(17, 18). À l'échelle de la population, si toutes les personnes pour lesquelles le vaccin est recommandé le reçoivent et si l'efficacité du vaccin à long terme est de 100 %, l'immunisation par le vaccin VPH9 au Canada peut potentiellement prévenir chaque année jusqu'à 320 cas supplémentaires de cancers anogénitaux (300 chez les femmes et 20 chez les hommes).

Les événements indésirables suivant l'immunisation avec des vaccins contre le VPH comprennent principalement la douleur, l'enflure et l'érythème légers à modérés liés au point d'injection. De tels événements locaux sont plus fréquents chez les personnes ayant reçu le vaccin VPH9, comparativement à celles ayant reçu le vaccin VPH4.

Les recommandations du CCNI à propos des calendriers de vaccination concernant les vaccins VPH2 et VPH4, telles qu'elles sont résumées dans l'introduction de la présente déclaration, s'appliquent toujours. Pour obtenir une liste complète de ces recommandations, veuillez consulter la mise à jour de la déclaration du CCNI de 2012 sur les vaccins contre le VPH (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/index-fra.php>), la mise à jour du CCNI de 2015 concernant le calendrier de vaccination recommandé contre le VPH (http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/acs-dcc/2015/hpv-vph_0215-fra.php) et la mise à jour de 2016 du CCNI concernant les intervalles minimaux recommandés et le vaccin nonvalent contre le VPH (http://www.canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/human-papillomavirus-9-valent-vaccine-update-recommendation-mises-a-jour-recommandations-papillome-humain-vaccin-nonvalent/index-fra.php?_ga=1.258644104.321725028.1477058863). On trouvera résumées ci-dessous de nouvelles recommandations sur un calendrier de vaccination à deux doses dans le cas de l'administration du vaccin VPH9 et sur l'utilisation des vaccins contre le VPH chez les populations immunodéprimées.

Le nouvel ensemble exhaustif des recommandations actuelles relatives aux vaccins contre le VPH sera publié dans le chapitre (<http://canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/4-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index->

fra.php?page=9&_ga=1.258644104.321725028.1477058863) pertinent prochainement mis à jour dans le *Guide canadien d'immunisation*.

Veillez noter que les provinces/territoires doivent tenir compte des facteurs économiques et autres facteurs programmatiques/opérationnels locaux lorsqu'ils envisagent l'inclusion des recommandations suivantes aux programmes d'immunisation subventionnés par l'État.

Veillez consulter le [Tableau 8](#) pour avoir une explication sur la catégorisation des données probantes du CCNI.

I. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE CALENDRIER DE VACCINATION AU VPH9 À DEUX DOSES CHEZ LES POPULATIONS IMMUNOCOMPÉTENTES

Recommandation n° 1 – Filles et garçons immunocompétents de 9 à 14 ans

Le CCNI recommande que le vaccin VPH9 soit offert aux filles et aux garçons immunocompétents de 9 à 14 ans selon un calendrier de vaccination à deux ou trois doses (comme c'est le cas des vaccins VPH2 ou VPH4 chez les filles et du vaccin VPH4 chez les garçons de cette population) – Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie B (données probantes acceptables pour recommander la vaccination)

Le CCNI conclut qu'il y a dorénavant des données probantes acceptables pour recommander un calendrier de vaccination à deux doses dans le cas du vaccin VPH9, bien que les faits probants soient limités en quantité. Par conséquent, en s'appuyant sur les données actuelles examinées en vue de la présente déclaration et dans le cadre des déclarations précédentes du comité consultatif, le CCNI a conclu qu'il existe des données acceptables pour recommander un calendrier de vaccination à deux ou à trois doses du vaccin VPH9 (données probantes de catégorie B) et qu'il existe des données probantes de grande qualité pour recommander un calendrier de vaccination à deux ou à trois doses des vaccins VPH2 ou VPH4 (chez les filles) et du vaccin VPH4 (chez les garçons). Dans un calendrier de vaccination contre le VPH à deux doses de n'importe quel vaccin contre le VPH dont l'utilisation est autorisée au Canada, la seconde dose ne devrait pas être administrée plus tôt que 24 semaines (6 mois) après la première dose. Bien que les données de suivi à long terme ne soient pas encore disponibles pour un calendrier de vaccination au VPH9 à deux doses, une étude visant à évaluer la durée des réponses aux vaccins jusqu'à 36 mois est en cours. Au fur et à mesure que de nouvelles données probantes deviendront disponibles, la catégorie de cette recommandation pourrait changer. Il n'existe aucune donnée probante indiquant que les personnes répondront différemment au vaccin VPH9, comparativement aux vaccins VPH2 ou VPH4.

Recommandation n° 2 – Femmes et hommes immunocompétents de 15 ans et plus

Le CCNI continue de recommander que le vaccin VPH9 soit offert aux femmes et aux hommes immunocompétents de 15 ans et plus selon un calendrier de vaccination à trois doses (comme c'est le cas des vaccins VPH2 ou VPH4 chez les femmes et du vaccin VPH4 chez les hommes) – Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie B (données probantes acceptables pour recommander la vaccination)

Il n'existe pas d'étude évaluant directement un calendrier de vaccination à deux doses pour ce qui est du vaccin VPH9 chez les femmes et les hommes de 15 ans et plus. Par conséquent, un calendrier à trois doses continue de leur être recommandé. Cette recommandation est décrite dans la déclaration précédente intitulée « Recommandations mises à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : vaccin nonvalent contre le VPH et précisions sur les intervalles minimaux entre les doses dans le calendrier de vaccination contre le VPH ». Cependant, une récente étude réalisée en Inde laisse entendre que l'administration de deux doses du vaccin VPH4 peut être immunogène chez les jeunes filles de 10 à 18 ans; le CCNI continuera donc d'examiner les données probantes semblables au fur et à mesure qu'elles deviendront disponibles afin de déterminer le calendrier de vaccination optimal au VPH9 pour les personnes de 15 ans et plus.

II. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA VACCINATION CONTRE LE VPH CHEZ LES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES EN RAISON D'UNE MALADIE OU DE MÉDICAMENTS

Recommandation n° 3

Le CCNI continue de recommander que les vaccins contre le VPH soient administrés selon un calendrier à trois doses chez les populations immunodéprimées conformément aux lignes directrices actuelles liées à l'âge – Recommandation du CCNI selon les données probantes de catégorie B en ce qui a trait aux vaccins VPH2 et VPH4; (données probantes acceptables pour recommander la vaccination); Recommandations du CCNI selon les données probantes de catégorie I concernant le vaccin VPH9 (données probantes insuffisantes, en quantité ou en qualité, pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décisions)

Bien que les recommandations du CCNI concernant les vaccins VPH2 et VPH4 chez cette population demeurent inchangées, en s'appuyant sur l'analyse documentaire menée afin d'éclairer ces recommandations, le CCNI a réajusté à la hausse la catégorie des données probantes (fondant les recommandations), qui passe ainsi de la catégorie I (données probantes insuffisantes, en quantité ou en qualité, pour formuler une recommandation; d'autres facteurs pouvant toutefois influencer sur la prise de décisions) à la catégorie B (données probantes acceptables pour formuler une recommandation). Les données probantes ne laissent pas présager de préoccupations particulières en matière d'innocuité relativement à l'utilisation des vaccins VPH2 ou VPH4 chez les populations immunodéprimées. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude évaluant directement l'immunogénicité, l'efficacité ou l'innocuité du vaccin VPH9 chez les populations immunodéprimées selon un calendrier de vaccination à trois doses ou à deux doses (par conséquent, la catégorie des données probantes sur lesquelles les recommandations sont fondées est la catégorie I). Toutefois, il n'existe aucune donnée probante indiquant que les personnes répondraient différemment au vaccin VPH9, comparativement aux vaccins VPH2 ou VPH4. Au fur et à mesure que de nouvelles données probantes deviendront disponibles, la catégorie de cette recommandation pourrait changer.

Il n'y a actuellement aucune étude publiée qui se penche sur l'utilisation d'un calendrier de vaccination contre le VPH à deux doses chez les populations immunodéprimées. Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables démontrant que l'immunogénicité des vaccins VPH2 et VPH4 peut être diminuée chez les populations immunodéprimées à la suite d'un calendrier de vaccination à trois doses, bien que les réponses des anticorps dépassent toujours généralement celles découlant d'une infection naturelle chez les personnes

immunocompétentes. Par conséquent, bien que l'immunogénicité et l'efficacité n'aient pas été entièrement caractérisées dans toutes les populations immunodéprimées, on s'attend à ce que les personnes immunodéprimées tirent profit de ces vaccins; le CCNI continue donc de recommander la vaccination chez ces groupes en utilisant un calendrier à trois doses pour assurer leur protection.

Le Tableau 1 résume les recommandations énoncées ci-dessus. L'immunisation contre le VPH peut être complétée avec le vaccin VPH2, VPH4 ou VPH9 chez les femmes et avec les vaccins VPH4 ou VPH9 chez les hommes, selon les calendriers de vaccination résumés dans ce tableau. Dans la mesure du possible, le même vaccin doit être utilisé pour compléter la série de vaccins. Si l'administration de la série vaccinale avec le même vaccin n'est pas possible, les vaccins VPH2, VPH4 ou VPH9 peuvent être utilisés pour compléter la série chez les femmes, et les vaccins VPH4 ou VPH9 peuvent être utilisés pour compléter la série chez les hommes. Le vaccin VPH9 administré à des personnes immunocompétentes de 9 à 26 ans devrait offrir une protection d'efficacité semblable contre les génotypes contenus dans le vaccin VPH4. En outre, le vaccin VPH9 offre une protection contre les cinq types supplémentaires du VPH non contenus dans le vaccin VPH4 (types 31, 33, 45, 52 et 58 du VPH).

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 les déclarations de 2012 et de 2015 du Comité consultatif sur le VPH 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 déjà recensée, en plus de favoriser une approche plus coordonnée et collaborative entre les provinces/territoires, afin de réduire les chevauchements. 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)

Voici les questions prioritaires liées à la recherche visant à aborder les enjeux en suspens associés en particulier à la déclaration actuelle du CCNI :

1. Détermination des corrélats immunitaires de la protection contre l'infection au VPH.
2. Évaluation de la cinétique et des résultats à long terme de l'immunogénicité en ce qui a trait à un calendrier de vaccination au VPH9 à deux doses par rapport à trois doses.
3. La comparaison directe entre les autres options de calendriers de vaccination à deux doses du vaccin VPH9 (à 0 et 6 mois par rapport à 0 et 12 mois).
4. Évaluation du vaccin nonvalent contre le VPH dans les populations immunodéprimées.
5. Suivi des sujets immunodéprimés vaccinés afin d'évaluer l'immunité à long terme et la possibilité d'échec de l'immunisation dans cette population.
6. 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.
7. Comparaison directe et stratification des traitements immunosuppresseurs chez les sujets vaccinés.
8. Évaluation des doses supplémentaires pour démontrer si l'immunogénicité s'est améliorée dans les populations immunodéprimées.

9. Autres comparaisons directes de la vaccination avant et après la transplantation.
10. Évaluer l'efficacité du vaccin contre le VPH lorsqu'il est administré après la technique d'excision électrochirurgicale à l'anse (LEEP) pour prévenir la récurrence des néoplasies intra-épithéliales cervicales.
11. Déterminer le calendrier optimal de vaccination contre le VPH pour les personnes de 15 ans et plus.
12. Évaluer l'immunogénicité et l'efficacité d'un calendrier de vaccination à une dose du vaccin VPH9.
13. La protection contre les maladies liées au VPH peut-elle être optimisée en ajoutant une ou deux doses du vaccin VPH9 aux personnes complètement immunisées avec le vaccin VPH2 ou VPH4?

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, le CCNI encourage l'amélioration de la surveillance dans les domaines suivants :

- Incidence et prévalence de l'infection par le VPH et des maladies qui y sont associées;
- Répartition du VPH dans les populations à risque élevé au Canada (p. ex., populations immunodéprimées);
- 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 et de fin) nécessitant des efforts de surveillance coordonnés et un lien entre les registres de vaccination, les registres du cancer, les registres de dépistage et la surveillance des infections transmises sexuellement.

Laboratoire

- Répartition des types de VPH (p. ex. surveiller le remplacement des types, la répartition des types dans la population canadienne en général et des segments particuliers).

Vaccin

- Couverture vaccinale (y compris la couverture dans les groupes recommandés, comme les hommes ayant 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 relatifs au dépistage du cancer du col de l'utérus.

TABLEAUX

Tableau 5. Résumé des données probantes liées au calendrier de vaccination à deux doses du vaccin VPH9

Données probantes non examinées par les pairs						
Données probantes sur l'immunogénicité du vaccin VPH9 administré selon un calendrier à deux doses						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Merck protocole V503-010 NCT01984697 (non publiée) ^(3, 4)	Vaccin Gardasil ^{MD} 9 contre le VPH	ECR ouvert multicentrique international (52 endroits dans 15 pays, y compris le Canada) décembre 2013 au 19 juin 2015 Étude réalisée sur une période de 37 mois	<i>n</i> = 1 518 participants 301 filles (de 9 à 14 ans), 2 doses (à 0 et 6 mois) 301 garçons (de 9 à 14 ans), 2 doses (à 0 et 6 mois) 301 filles/garçons (de 9 à 14 ans), 2 doses (à 0 et 12 mois) 301 filles (de 9 à 14 ans), 3 doses (à 0, 2 et 6 mois) 314 femmes	Étude de 37 mois suivant un calendrier à 3 doses à 0, 2 et 6 mois ou un calendrier à 2 doses à 0 et 6 mois et à 0 et 12 mois. Séroconversion et TMG sont mesurés 1 mois après la dose finale. Pour satisfaire au critère de non-infériorité, la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour les rapports de TMG 2-dose/3-dose doit être supérieure à 0,67 Consulter les Tableaux 3 et 4 pour obtenir les taux de séroconversion et de TMG selon le type de VPH, respectivement. <i>Filles et garçons (de 9 à 14 ans)</i> . <u>Calendrier à 2 doses (à 0 et 6 mois)</u> Les taux de séroconversion ont dépassé 99 % pour tous les 9 types de VPH. Les TMG ont été non inférieurs pour tous les 9 types de VPH 1 mois après l'administration de la dernière dose chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans (qui ont reçu 2 doses),	I	Grande (soumise au processus d'examen par les pairs modifié du CCNI des données probantes non examinées par les pairs)

Données probantes non examinées par les pairs						
Données probantes sur l'immunogénicité du vaccin VPH9 administré selon un calendrier à deux doses						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle de	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau des	Qualité
			(de 16 à 26 ans) 3 doses (à 0, 2 et 6 mois)	comparativement aux femmes de 16 à 26 ans qui ont reçu 3 doses. <u>Population combinée de filles/garçons (de 9 à 14 ans)</u> <u>calendrier à 2 doses (à 0 et 12 mois)</u> Taux de séroconversion de 100 % pour tous les 9 types de VPH. Les TMG d'anticorps pour tous les neuf types de vaccin contre le VPH dans ce groupe de filles et de garçons étaient non inférieurs, comparativement aux femmes qui ont reçu trois doses (à 0, 2 et 6 mois) du vaccin VPH9.		

Données probantes sur l'innocuité du vaccin VPH9 administré selon un calendrier à deux doses						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Merck protocole V503-010 NCT01984697 (non publiée) ^(3, 4)	Vaccin Gardasil ^{MD} 9 contre le VPH	ECR ouvert multicentrique international (52 endroits dans 15 pays, y compris le Canada)	<i>n</i> = 1 518 partici pants 301 filles (de 9 à 14 ans), 2 doses (à 0 et 6 mois) 301 garçons	Étude de 37 mois suivant un calendrier à 3 doses à 0, 2 et 6 mois ou un calendrier à 2 doses à 0 et 6 mois et à 0 et 12 mois. L'innocuité a été évaluée chez 1 496 sujets. Dans l'ensemble, le vaccin contre le VPG a été bien toléré dans le cas de tous les calendriers de vaccination.	I	Grande (soumise au processus d'examen par les pairs modifié du CCNI des données

Données probantes sur l'innocuité du vaccin VPH9 administré selon un calendrier à deux doses						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle de	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau des	Qualité
		décembre 2013 au 19 juin 2015 Étude réalisée sur une période de 37 mois	(de 9 à 14 ans), 2 doses (à 0 et 6 mois) 301 filles/garçons (de 9 à 14 ans), 2 doses (à 0 et 12 mois) 301 filles (de 9 à 14 ans), 3 doses (à 0, 2 et 6 mois) 314 femmes (de 16 à 26 ans) 3 doses (à 0, 2 et 6 mois)	<u>Filles (n = 294) et garçons (n = 296) (de 9 à 14 ans)</u> <u>Calendrier à 2 doses (à 0 et 6 mois)</u> Aucun décès ni EI ou EIG lié au vaccin. <u>Population combinée de filles/garçons (de 9 à 14 ans)</u> <u>calendrier à 2 doses (à 0 et 12 mois) (n = 293)</u> Aucun décès ni EIG lié au vaccin. Un EI (urticarien) s'est soldé par l'abandon du calendrier. <u>Filles (n = 300) (de 9 à 14 ans)</u> <u>calendrier à 3 doses (à 0, 2 et 6 mois)</u> Aucun décès ni EI ou EIG lié au vaccin. <u>Femmes (n = 313) (de 16 à 26 ans)</u> <u>calendrier à 3 doses (à 0, 2 et 6 mois)</u> Aucun décès ni EI ou EIG lié au vaccin.		probantes non examinées par les pairs)

Tableau 6. 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 7. 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.

Tableau 8. Recommandation du CCNI pour l'immunisation – Catégories

Catégorie	Recommandation
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 conclut que les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décisions.
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 influencer sur la prise de décisions.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>Abréviation</i>	<i>Terme</i>
µg	Microgramme
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CD4	Classe de différenciation 4
cLIA	Dosage immunologique par compétition Luminex
ECR	Essai contrôlé randomisé
EI	Effet indésirable
EIG	Événement indésirable grave
GSK	GlaxoSmithKline
GTVPH	Groupe de travail sur le virus du papillome humain
mMU	Unité milli-Merck
NIC	Néoplasie intra-épithéliale cervicale
TMG	Titre moyen géométrique
Vaccin VPH2	Vaccin bivalent contre le VPH (types 16 et 18)
Vaccin VPH4	Vaccin quadrivalent contre le VPH (types 6, 11, 16 et 18)
Vaccin VPH9	Vaccin nonavalent contre le VPH (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58)
VAG	Verrues anogénitales
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPH	Virus du papillome humain

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par : D^r M. Tunis, D^{re} S. Ismail et D^{re} S. Deeks, et approuvée par le CCNI.

Membres du groupe de travail sur le VPH : D^{re} S. Deeks (présidente), D^{re} E. Castillo, D^r S. Dobson, D^r M. Kraiden, D^{re} G. Ogilvie et D^{re} C. Sauvageau.

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

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

Ancienne représentante de liaison : M^{me} E. Sartison (CCI).

Anciens représentants d'office : D^{re} (Capc) K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), M^{me} G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), D^{re} G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC]), D^r J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés [DPSC], SC), M^{me} J. Pennock (CIMRI), D^r T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC).

Le CCNI tient à souligner la contribution de : M^{me} C. Jensen (CIMRI), M. J. Nkanza (CIMRI) et M^{me} C. Smalley (Bibliothèque de la santé, SC).

ReFERENCEReferences

1. **Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule** [Internet].: National Advisory Committee on Immunization; 2016 []. Available from: <http://www.healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/human-papillomavirus-9-valent-vaccine-update-recommandation-mises-a-jour-recommandations-papillome-humain-vaccin-nonavalent/index-eng.php>.
2. Merck Canada Inc. PRODUCT MONOGRAPH GARDASIL®9 [Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant] Suspension for injection; Active Immunizing Agent; Date of Approval: December 15, 2016.
3. Luxembourg A. Comparison of immunogenicity of 2-dose and 3-dose regimens of 9-valent HPV vaccine. In press February 26, 2016.
4. Merck Sharp & Dohme Corp. **A Phase III Study of a 2-dose Regimen of a Multivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine (V503), Administered to 9 to 14 Year-olds and Compared to Young Women, 16 to 26 Years Old (V503-010)**. In press April 2016.
5. Summary of Product Characteristics for Gardasil9 [Internet].: EMA []. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf.
6. JCVI Minutes [Internet].; June 1, 2016 []. Available from: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/1/2199012147/74115536926/1>.
7. **Evidence-based recommendations for immunization - Methods of the National Advisory Committee on Immunization** [Internet].: National Advisory Committee on Immunization (NACI); January 2009 []. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-eng.php>.
8. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
9. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1-441.
10. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
11. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):278-309.

12. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3202-9.
13. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
14. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial Neoplasia in women. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(7):446-8.
15. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):67-77.
16. Centers for Disease Control and Prevention. **Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices**. . March 27, 2015;64(11):300-304.
17. Aubin F, Prétet J-, Jacquard A-, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: A large French national study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):610-5.
18. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: Analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805-14.