

**Synthèse de la littérature sur le VPH 6, 11, 16 et 18 :
Caractéristiques de la maladie et du vaccin
M. Dawar¹, S. Dobson², S. Deeks³**

¹Épidémiologiste de terrain, Programme canadien d'épidémiologie de terrain, Agence de la santé publique du Canada

²Professeur agrégé de clinique, Vaccine Evaluation Centre, Université de la Colombie-Britannique

³Médecin spécialiste principale, Division de l'immunisation et des infections respiratoires, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada

Juin 2007

Ce survol a été commandé par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

Table des matières

	Titre	Page
I.	Acronymes et glossaire	3
II.	Introduction	4
III.	Méthodologie	5
IV.	Résultats	6
IV. 1.	Fardeau de la maladie associé aux VPH 6, 11, 16 et 18	6
	Tableau 1 : Positivité à l'égard du VPH (tous les génotypes, VPH 16 et 18) dans certains cancers et lésions précancéreuses dans le monde	7
	Tableau 2 : Autres facteurs de risque associés au cancer du col utérin	8
IV. 2.	Vaccins contre le VPH, Gardasil ^{MC} et Cervarix ^{MC}	9
	1. Nature et caractéristiques de l'agent immunisant	9
	2. Caractéristiques des produits commerciaux et calendrier d'administration	9
	3. Fabricants de vaccins, capacité de production et approvisionnement au Canada	10
	4. Nature et caractéristiques de la réponse immunitaire	10
	4.1 Aperçu général	10
	4.2 Dosages immunologiques des anticorps anti-VPH	12
	4.3 Induction de l'immunité contre les PPV du VPH dans l'appareil génital féminin	13
	4.4 Description des essais de phase II et III des vaccins contre le VPH	13
	Tableau 3 : Comparaison des protocoles d'essai des produits de Merck Frosst Canada Ltée et de GlaxoSmithKline Inc.	13
	Tableau 4 : Essais de vaccins et documents sources	16
	4.5 Immunogénicité des vaccins contre le VPH dans les études de phases II et III	16
	Tableau 5 : TMG et séropositivité (SP) pour le vaccin monovalent contre le VPH 16 (produit Merck), Gardasil ^{MC} et Cervarix ^{MC}	19
	5. Immunogénicité dans d'autres populations	20
	Tableau 6 : TMG chez les filles, les garçons et les jeunes femmes plus âgées 7 mois après la vaccination par Gardasil ^{MC}	21
	Tableau 7 : TMG 7 mois après la vaccination par Cervarix ^{MC} chez les femmes des groupes d'âge plus jeunes et plus âgés	21
	6. Efficacité du vaccin à court et à long terme contre l'infection persistante et la maladie	22
	Tableau 8 : Taux d'efficacité du vaccin contre l'infection ou la maladie due aux types de VPH contenus dans le vaccin	25
	7. Effet du vaccin sur la transmission de génotypes de VPH spécifiques et apparentés	27
	8. Efficacité à court et à long terme dans la population (impact sur la réduction du fardeau de la maladie, y compris l'immunité collective)	28
	Tableau 9: Efficacité des vaccins Cervarix ^{MC} et Gardasil ^{MC} chez une population naïve au VPH et une population générale	28
	9. Innocuité et effets indésirables des vaccins	29
	Tableau 10 : Effets indésirables courants signalés dans les essais de vaccins et la monographie de produit	29

	Tableau 11 : Causes de décès chez les participants aux essais de Gardasil ^{MC}	30
V.	Analyse	31
VI.	Remerciements	33
VII	Bibliographie	33

I. Acronymes et glossaire

ACIP	The Advisory Committee on Immunization Practices
ADC	Adénocarcinome
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGC	Cellules glandulaires atypiques
AIS	Adénocarcinome <i>in situ</i>
ASC-H	Cellules malpighiennes atypiques, haut grade ne peut être exclu
ASCUS	Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée
ASO4	Adjuvant contenant 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide monophosphorylé A 3-désacylé
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
Baculovirus	Virus qui s'attaquent aux insectes arthropodes
Capsomères	Unités protéiques qui forment la capsidie ou la coque externe du virus
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CE	Carcinome épidermoïde
CIN	Néoplasie intraépithéliale du col; subdivisée en trois catégories (CIN 1, CIN 2 et CIN 3)
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CIS	Carcinome <i>in situ</i>
cLIA	Immunodosage Luminex par compétition
cRIA	Radio-immunodosage par compétition
CO	Contraceptifs oraux
ECR	Essai randomisé contrôlé par placebo
ELISA	dosage immunoenzymatique
Épitope	Région moléculaire située à la surface d'un antigène qui est capable de provoquer une réponse immunitaire et de se combiner à l'anticorps spécifique produit lors de cette réponse (aussi appelé déterminant antigénique)
FR	Faible risque (non cancérogène) dans le cas des types 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108 de VPH
FUTURE	Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (Femmes unies afin de réduire unilatéralement les maladies endo et ectocervicales)
GSK	GlaxoSmithKline
HSIL	Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade histologique (CIN 2,3)
IM	Intramusculaire
IC	Intervalle de confiance
Icosaédrique	Se dit d'une structure à vingt côtés
IL	Interleukine
INF	Interféron

ITT	Intention de traiter
ITT(M)	Intention de traiter modifiée
LSIL	Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (CIN 1)
MCNI	Maladie chronique nouvellement installée
MPL	Lipide monophosphoryle A
ND	Non disponible
PATRICIA	PApilloma TRIal against Cancer In young Adults (essai du papillome contre le cancer chez les jeunes adultes)
Pentamère	Molécule composée de cinq unités monomères
PPV	Pseudoparticule virale
PRR	Papillomes respiratoires récurrents
Pseudovirion	Virus de synthèse qui est similaire par sa structure et ses caractéristiques à un virus naturel, sauf qu'il est incapable de se répliquer
RC	Rapport de cote
RE	Risque élevé (cancérogène) dans le cas des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 de VPH
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Levure de boulangerie ou levure de bière, aussi appelée levure haute
TMG	Titre moyen géométrique
<i>Trichnoplusia ni</i>	Organisme communément appelé fausse arpenreuse du chou qui ravage les plantes comme le chou, le brocoli, le chou-fleur, le chou chinois
Vaccin prophylactique	Ce type de vaccins vise à assurer une protection contre une infection initiale; il est ainsi administré avant une exposition
Vaccin thérapeutique	Ce type de vaccins vise à traiter une infection existante; il est donc administré après une exposition
VAIN	Néoplasie intraépithéliale vaginale
VIN	Néoplasie intraépithéliale vulvaire
VPH	Virus du papillome humain

II. Introduction

En 2006, le premier des deux vaccins prophylactiques contre le virus du papillome humain (VPH), Gardasil^{MC}, a été approuvé au Canada. Gardasil^{MC}, produit par Merck Frosst Canada Ltée, est un vaccin quadrivalent contre le VPH 6, 11, 16 et 18. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a publié une déclaration en janvier 2007¹, indiquant les usages recommandés du vaccin contre le VPH afin de prévenir le cancer du col utérin. Un second vaccin candidat contre le VPH, Cervarix^{MC}, produit par GlaxoSmithKline (GSK) Inc. en Belgique, fait actuellement l'objet d'un processus d'examen réglementaire par Santé Canada. Il s'agit d'un vaccin bivalent contre les types 16 et 18. On a souligné la nécessité d'effectuer un survol systématique de la littérature sur les caractéristiques des vaccins contre le VPH. Ce survol a été commandé par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

Le but du présent document est d'appliquer le cadre élaboré par Erickson, De Wals et Farand² pour les programmes d'immunisation aux fins suivantes :

- étudier le fardeau de la maladie attribué aux VPH 6, 11, 16 et 18; et déterminer les facteurs de risque de cancer du col non liés au VPH;
- examiner les caractéristiques des vaccins Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC}.

III. Méthodologie

Le présent rapport est basé sur les documents extraits des publications revues par un comité de lecture et sur la monographie de produit de Gardasil^{MC}. En outre, des données publiées dans des résumés de communications ont été utilisées pour compléter les résultats d'essais. Les sections 1.4 et 2 du cadre d'Erickson, De Wals et Farand ont été utilisées pour structurer les éléments du présent document². Le présent rapport sera divisé en deux sections : le fardeau de la maladie causé par le VPH 6, 11, 16 et 18 et un examen des vaccins contre le VPH, Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC}.

Survol de la littérature

Section 1 : Fardeau de la maladie associé au VPH 6, 11, 16 et 18

L'information sur la morbidité attribuée à l'infection à VPH et des facteurs de risque de cancer du col utérin autre que le VPH a été colligée à partir des sources suivantes : le supplément de la revue *Vaccine*, intitulé « HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer », un survol de la littérature effectué par l'Agence de la santé publique du Canada, la déclaration du CCNI sur le vaccin contre le virus du papillome humain et les articles cités en bibliographie dans ces sources^{1, 3}.

Section 2 : Vaccins contre le VPH, Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC}

Nous présentons ici les données d'essais de Gardasil^{MC}, de Cervarix^{MC} et des composants inclus dans les vaccins actuels. Nous fournissons entre autres de l'information sur l'essai du vaccin monovalent de Merck contre le VPH 16, car celui-ci apporte des données sur la durée de la séropositivité et l'efficacité des PPV du VPH 16 contenues dans le vaccin homologué. Des données sur l'ASO4, un nouvel adjuvant inclus dans le vaccin Cervarix^{MC}, sont également fournies.

Les documents publiés ont été identifiés à l'aide de diverses stratégies de recherche : recherche systématique dans des bases de données médicales électroniques (Medline et EMBASE), recherche dans les bibliographies apparaissant dans les articles pertinents, données des sociétés pharmaceutiques (monographie de produit de Gardasil^{MC}) et contact direct avec quelques auteurs et les deux sociétés pharmaceutiques pour obtenir des documents sous presse ou des données présentées dans des communications évaluées par des pairs.

L'emploi des termes de recherche « Gardasil » et « Cervarix » dans Medline pour la période allant de 1966 à la date de la recherche (29 nov. 2006) a permis de retrouver seulement quatre articles. Les mêmes termes de recherche utilisés dans EMBASE pour la période 1974 à nos jours (29 nov. 2006) ont permis de retracer 83 articles. Le champ de la recherche a été restreint aux articles en anglais, ce qui a réduit le nombre d'articles à 63. Les 67 articles ont été examinés; les résumés ou les titres d'articles qui indiquaient qu'on traitait des questions liées à la mise en œuvre de programmes ou dont les auteurs n'étaient pas nommés ont été exclus. En tout, 23 articles ont été retenus pour un examen plein texte. Cette stratégie de recherche a permis d'obtenir des recensions, des commentaires et un article scientifique de source directe sur la stabilité thermique de Gardasil^{MC}. Aucun essai comparatif randomisé n'a cependant été retrouvé.

Le survol systématique de la littérature a mis au jour un supplément thématique de la revue *Vaccine*, intitulé « HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer »³. D'autres articles de ce supplément (non identifiés lors du survol systématique) ont été intégrés dans le présent document. Les bibliographies contenues dans les chapitres 11 à 13 et 28 du même supplément³ ont fourni douze autres articles portant sur les essais de phases III à III des deux vaccins. De nombreux autres articles sont tirés des bibliographies figurant dans ces documents et des articles secondaires qui fournissent des renseignements sur l'immunologie après une infection naturelle et la vaccination, et ont été intégrés dans les sections pertinentes du survol de la

littérature. Quatre articles scientifiques de première main ont été publiés après les recherches systématiques dans Medline et EMBASE et ont été analysés aux fins du présent document⁵⁻⁸.

La monographie de produit de Gardasil^{MC} a pu être examinée. Celle de Cervarix^{MC} a été demandée, mais le document n'était pas disponible car le vaccin fait actuellement l'objet d'un examen réglementaire par Santé Canada. GSK a fourni deux publications sur leur adjuvant breveté, et trois résumés de communications contenant des données sur un essai de phase II de 5,5 ans et des données comparatives non publiées sur l'immunogénicité chez les jeunes et les populations plus âgées.

IV. Résultats

IV. 1. Fardeau de la maladie associé aux VPH 6, 11, 16 et 18

1. Agent étiologique

La famille des virus du papillome humain comprend plus de 100 virus différents à ADN double brin. Environ 40 d'entre eux peuvent causer une infection de l'appareil génital. Le matériel génétique du virus est entouré d'une coque protéique icosaédrique. La partie externe de cette enveloppe contient des capsomères de la principale protéine de la capsid, L1 et d'une protéine de la capsid interne moins importante, L2. Des épitopes viraux de type spécifique sont situés sur les boucles externes de la protéine L1. Bien que les différents types de VPH aient un certain nombre d'épitopes en commun, les anticorps neutralisants immunodominants sont dirigés contre les épitopes de type spécifique⁹.

2. Risque de morbidité associé à l'infection à VPH

L'infection à VPH est l'une des infections transmises sexuellement les plus répandues, sa prévalence étant la plus forte chez les personnes de moins de 25 ans. Au nombre des facteurs de risque d'infection à VPH figurent les facteurs comportementaux qui accroissent la probabilité d'exposition au VPH (p. ex. nombre de partenaires sexuels, premières relations sexuelles à un jeune âge, fait de n'avoir jamais été mariée, de n'avoir jamais été enceinte), les facteurs endogènes (immunodépression secondaire à une infection à VIH ou après une transplantation, etc.) et des facteurs qui sont liés au microenvironnement du col utérin (infections transmises sexuellement)¹. Au moins une étude de cohorte a montré que les rapports anaux passifs constituaient un facteur de risque chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes, le risque étant proportionnel au nombre de partenaires. Le risque de verrues génitales externes associé au nombre de partenaires avec lesquels les sujets ont eu des rapports anaux passifs (corrigé pour tenir compte de l'âge, de l'usage du condom, du tabagisme, du VIH et d'autres covariables) a été comparé avec celui couru par les personnes non actives sexuellement, il était de 1,1 pour 1 partenaire, 1,5 pour 2 à 5 partenaires et de 5,1 pour ≥ 6 partenaires¹⁰.

Il existe des données épidémiologiques probantes indiquant que l'infection causée par certains génotypes de VPH à haut risque (HR) est une cause nécessaire mais non suffisante du cancer du col utérin. Il peut s'écouler de 1 à 10 ans entre l'infection persistante et le développement de lésions précancéreuses et un autre 10 ans avant l'apparition d'un cancer invasif du col. La période de latence séparant l'infection de la maladie invasive est donc relativement longue¹¹.

Des études cas/témoins effectuées dans onze pays sous les auspices du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ont mis en évidence des rapports de cote constants et élevés pour le risque de cancer du col associé à une infection à VPH persistante¹². Les rapports de cotes (RC)

généraux pour le risque de carcinome épidermoïde (CE) du col était de 90,0 (IC à 95 %, 71,3-113,5) et pour l'adénocarcinome (ADC) du col était de 81,3 (IC à 95 %, 42,0-157,1)¹². Les VPH 16 et 8 étaient à l'origine de 70 % des CE et de 86 % des ADC¹². Le rapport de cotes pour le cancer du col dû au VPH 16 est de 281,9 (IC à 95 %, 196,3-404,8) alors qu'il est de 222,5 pour le VPH 18 (IC à 95 %, 130,8-378,4)¹². Six génotypes de VPH sont responsables d'un autre 20 % des cancers du col dans le monde; il s'agit des types 31, 33, 35, 45, 52 et 58¹².

Le tableau 1 montre que l'infection à VPH est associée à de nombreux cancers anogénitaux et à d'autres localisations de cancer. Les cancers de la tête et du cou comprennent les cancers des amygdales et conjonctival sur lesquels aucune donnée n'a été présentée¹⁴.

Tableau 1 : Positivité à l'égard du VPH (tous les génotypes, VPH 16 et 18) dans certains cancers et lésions précancéreuses dans le monde^{12, 13, 15}

Section 1 : Cancers anogénitaux			
Cancer	Positifs pour le VPH (%)	Positifs pour le VPH 16 /tous les VPH ((%))	Positifs pour le VPH 18 /tous les VPH ((%))
Cancer du col utérin	94-99	54,6	15,8
HSIL			41-67
LSIL			16-32
ASCUS			6-27
Cancers vaginaux	64-91		
VAIN-3	82-100		
Cancers anaux	88-94	92 %	
Cancer de la vulve et du pénis - tumeurs d'aspect basaloïde et verruqueuses - CE kératinisant	60-90 < 10		
Section 2 : Carcinomes épidermoïde de la tête et du cou (CETC)			
	Positifs pour le VPH (%)	VPH 16/tous les positifs pour le VPH (%)	VPH 18/tous les positifs pour le VPH (%)
CEde la tête et du cou	25,9		
CE de l'oropharynx	35,6 (intervalle 11-100 %)	86,7	2,8
CE de la cavité buccale	23,5 (intervalle 4-80 %)	68,2	34,1
CE du larynx	24,0 (intervalle 0-100 %)	69,2	17

La principale limite des études présentées au tableau 1 tient au fait que la détermination des cas d'infection à VPH dans les échantillons de tissus cancéreux n'a pas été uniformisée. La méthode de recherche des génotypes de VPH varie d'une étude à l'autre et a habituellement été évaluée uniquement pour quelques types de VPH et dans des tissus fixés.

On estime que l'infection à VPH est une cause nécessaire du cancer du col, mais ce facteur peut ne pas être suffisant. Certains cofacteurs qui contribuent à augmenter le risque de cancer du col sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 : Autres facteurs de risque associés au cancer du col utérin¹²

Agent	Ampleur du risque (IC à 95 %)
Tabagisme ¹²	RR, 1,60 (1,48-1,73)
Parité élevée ¹²	RR, 1,10 pour chaque grossesse 1,08-1,12)
Âge de plus en plus jeune lors de la première grossesse menée à terme ¹²	RR, 1,07 (1,06-1,09 par année de moins)
Contraception orale prolongée ^{12, 16, 17}	RR, 1,6 (1,4-1,7) pour 5 à 9 années d'usage; 2,2 (1,9-2,4) pour 10 années d'usage ou plus
Infection à VHS-2 ¹²	RC, 2,2 (1,4-3,4) pour les CE; 3,4 (1,5-7,7) pour les ADC
Infection à <i>Chlamydia trachomatis</i> ¹²	RC, 1,8 (1,2-2,7)

Le risque de cancer du col est plus élevé chez les fumeurs actuels (RR 1,6; IC à 95 % 1,48-1,73) que chez les ex-fumeurs (RR 1,12; IC à 95 % 1,01-1,25). Chez les fumeurs actuels, le risque croît en fonction du nombre de cigarettes fumées chaque jour.

Les facteurs hormonaux jouent également un rôle. Citons entre autres le nombre de grossesses menées à terme et l'usage prolongé de contraceptifs oraux (CO) combinant l'œstrogène et la progestérone. Les CO protègent les femmes contre les cancers de l'endomètre et de l'ovaire, mais ils ont été associés à une augmentation du risque de cancer du col, du foie et du sein. Il importe de noter que le groupe de travail du CIRC sur les contraceptifs oraux a reconnu que *les effets nets sur la santé publique découlant de l'usage des CO pourraient être bénéfiques* mais qu'ils étaient difficiles à quantifier¹⁶.

Les infections transmises sexuellement, comme celles causées par *Chlamydia trachomatis*, le virus de l'herpès simplex et le VIH, accroissent également le risque de lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Les mécanismes locaux d'action responsables de l'augmentation du risque de pathologie associée au VPH semblent être la réponse inflammatoire, la production de radicaux libres dans l'infection à VHS et la baisse de l'immunité à médiation cellulaire contre l'infection à VIH¹². D'autres cofacteurs peuvent intervenir, notamment certains facteurs nutritionnels comme les antioxydants. Des études d'observation ont fourni des données à l'appui d'une relation inverse entre les concentrations sériques de β -carotène, de lycopène et de tocophérol et les CIN et le cancer invasif du col¹⁸.

3. Morbidité associée aux VPH 6 et 11 à faible risque

Les VPH 6 et 11 sont responsables de plus de 90 % des verrues génitales. Au nombre des complications rares de l'infection à VPH 6 et 11 figurent le carcinome anogénital (2,5-5 %), les tumeurs de Buschke-Löwenstein (tumeurs verruqueuses de la vulve et du col utérin) et la papillomatose respiratoire récurrente (PRR)¹⁹.

La PRR est une maladie rare qui se caractérise par la présence de papillomes dans les voies respiratoires des enfants et des adultes. La morbidité associée aux interventions visant à maintenir la perméabilité des voies respiratoires, notamment l'inflammation chronique et les lésions, peut être assez importante. On croit que la forme juvénile de la maladie est due à une infection contractée *in utero* ou durant un accouchement par voie vaginale. La probabilité de transmission de

la PRR est 200 à 400 fois plus élevée chez les femmes porteuses de verrues génitales au moment de la grossesse ou de l'accouchement que chez les celles qui ne souffrent pas d'une infection à VPH apparente. La maladie de l'adulte peut être due à une réactivation d'une infection latente acquise *in utero* ou durant un accouchement vaginal ou à une infection plus récente par le VPH 6 ou 11. Il est rare que la PRR évolue vers la malignité¹⁹.

IV. 2. Vaccins contre le VPH, Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC}

1. Nature et caractéristiques de l'agent immunisant

Les vaccins actuels contre le VPH sont constitués de protéines L1 du VPH fabriquées par recombinaison génétique. Les protéines L1 sont auto-assemblées en pseudoparticules virales (PPV) non infectieuses vides.

Gardasil^{MC} est un vaccin quadrivalent fabriqué par Merck and Co. à partir de PPV de la protéine L1 des VPH 6, 11, 16, 18. Ce vaccin cible deux VPH oncogènes à haut risque qui sont associés à environ 70 % des cancers du col et deux VPH à faible risque qui sont à l'origine de plus de 90 % des verrues génitales.

Cervarix^{MC} est un vaccin candidat bivalent à base de PPV de L1 des VPH 16 et 18 qui a été mis au point par MedImmune en partenariat avec GlaxoSmithKline Biologicals. Ce vaccin cible les deux génotypes de VPH à haut risque.

Les deux produits sont des vaccins prophylactiques et produisent des anticorps neutralisants dirigés contre le virus; ils sont donc indiqués pour la prévention de l'infection causée par les génotypes respectifs de VPH et des maladies qui y sont associées. Il ne s'agit pas de vaccins thérapeutiques et ils n'ont pas d'effet sur la maladie une fois que l'infection à VPH a été contractée²⁰.

2. Caractéristiques des produits commerciaux et calendrier d'administration

Gardasil^{MC}

Les protéines L1 dans Gardasil^{MC} sont exprimées au moyen d'une seule cellule productrice de levure recombinante, *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3c-5 (Souche 1895). Gardasil^{MC} contient des PPV purifiées de L1 des VPH 6, 11, 16, 18 à raison de 20/40/40/20 µg par dose avec 225 µg d'adjuvant à base d'aluminium (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe). Il contient également un certain nombre d'ingrédients inactifs : 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine, 50 µg de polysorbate 80, 35 µg de borate de sodium et de l'eau. Le vaccin ne renferme aucun agent de conservation ni antibiotique. Gardasil^{MC} est indiqué chez les femmes de 9 à 26 ans. Le vaccin est vendu en flacons monodoses ou dans des seringues monodoses préremplies contenant 0,5 mL de vaccin. On recommande de le conserver à une température de +2 à +8 °C⁴.

La stabilité thermique de Gardasil^{MC} a été évaluée et on a constaté que le vaccin était extrêmement stable à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant une période de 130 mois ou plus. La demi-vie prévue de ce vaccin est de 18 mois à 37 °C et d'environ trois mois à 42 °C. Si le vaccin est exposé à une augmentation abrupte de température jusqu'à 50 °C ou plus, il est rapidement dénaturé, ce qui cause une dégradation des protéines du vaccin²¹.

On recommande d'administrer Gardasil^{MC} suivant un calendrier à trois doses, soit aux mois 0, 2 et 6. La dose standard de 0,5 mL devrait être injectée par voie intramusculaire (IM) dans le deltoïde

de la partie supérieure du bras ou la face antérolatérale supérieure de la cuisse. L'intervalle minimal entre la première et la deuxième dose est de 1 mois et entre la deuxième et la troisième dose est de 3 mois. Le fabricant recommande d'administrer les trois doses à l'intérieur d'une période de un an. Gardasil^{MC} peut être administré en même temps que le vaccin contre l'hépatite B⁴.

Le vaccin n'est pas recommandé pour les femmes enceintes, mais peut être administré aux femmes qui allaitent.

Cervarix^{MC}

Les protéines L1 de Cervarix^{MC} sont exprimées au moyen d'un nouveau système d'expression en baculovirus qui fait appel à une lignée cellulaire productrice de l'insecte *Trichoplusia ni*. Le vaccin est constitué de PPV purifiées des VPH 16 et 18, à raison de 20/20 µg par dose. Il contient également un nouvel adjuvant breveté, ASO4, qui renferme 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide monophosphorylé A 3-désacylé (MPL). Le MPL est un dérivé désactivé de lipopolysaccharide, constituant des parois cellulaires bactériennes^{9, 22, 23}. L'ASO4 a été utilisé dans d'autres nouveaux vaccins fabriqués par GSK (p. ex. vaccin contre l'hépatite B et vaccin candidat contre le VHS) qui font l'objet d'un examen réglementaire. Il a également été soumis à de nombreux tests d'innocuité évaluant ses effets sur les organes de même que sur la reproduction et à des tests de génotoxicité dans des modèles animaux^{24, 25}. L'utilisation de la nouvelle technologie (système d'expression et adjuvant) a obligé le fabricant à travailler sur la caractérisation et la mise au point des procédés pour répondre aux exigences réglementaires. Le système d'expression en baculovirus devrait accroître la quantité d'antigènes produits, alors que le nouvel adjuvant suscite une réponse immunitaire équilibrée en stimulant l'immunité à médiation cellulaire en plus de l'immunité classique à médiation humorale^{25, 26}.

L'usage de Cervarix^{MC} n'est pas encore approuvé au Canada, Le vaccin a été administré dans le cadre d'ECR à une dose de 0,5 mL, aux mois 0, 1 et 6²².

3. Fabricants de vaccins, capacité de production et approvisionnement au Canada

Gardasil^{MC} est fabriqué par Merck and Company, Inc. à West Point, Pennsylvanie. Le produit est emballé soit aux États-Unis ou en Belgique. Les lots de vaccins destinés au Canada doivent faire l'objet d'un test par lot effectué par Santé Canada avant de pouvoir être emballés et distribués sur le marché canadien.

Cervarix^{MC} est fabriqué par GSK Biologicals à Rixensart, Belgique. La technique actuelle de production utilisée par GSK pourrait être mise à l'échelle pour de grosses commandes de vaccins. L'entreprise a besoin d'un délai d'exécution de six mois pour augmenter la production et approvisionner les programmes de vaccination à grande échelle mis en œuvre par les services de santé publique.

4. Nature et caractéristiques de la réponse immunitaire

4.1 Aperçu général

Réponse immunitaire à la suite d'une infection naturelle

Le VPH possède un mécanisme d'évasion immunitaire. L'infection à VPH n'induit pas de réponse inflammatoire car le virus tire profit de la mort préprogrammée des kératinocytes. Ainsi, la réplication et la libération du VPH ne sont pas considérées comme un signal de danger par le système immunitaire. Le VPH régule aussi négativement l'expression de gènes inductibles par l'interféron (INF)- α . L'INF- α constitue un pont entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, et cette régulation négative médiée par le virus entrave la stimulation rapide du système immunitaire adaptatif²⁶.

L'infection est finalement suivie d'une réponse immunitaire médiée en grande partie par les lymphocytes Th-1 qui s'active dans les 2 à 3 mois suivant l'infection. Cette réponse est détectée à des points très précis dans le temps à l'intérieur du cycle d'infection par le VPH caractérisé par une amplification de l'ADN viral et une période de régression de la lésion. Une faible concentration d'anticorps neutralisants est décelée dans le sérum au moment où la lésion régresse. La plupart des infections à VPH évoluent spontanément vers la guérison en l'espace de 5 à 6 mois dans le cas des types de VPH à faible risque et en l'espace de 8 à 14 mois dans le cas des types à haut risque. L'infection devient persistante si la réponse immunitaire ne réussit pas à neutraliser ou à contrer l'infection²⁶.

L'incidence du VPH et la morbidité chez les personnes infectées par le VIH témoignent du rôle joué par un système immunitaire à médiation cellulaire compétent dans la prévention et le contrôle des infections à VPH. L'infection à VIH accroît le risque d'infection à VPH, de persistance de l'infection à VPH pendant une plus longue période et de progression vers la maladie tant pour les génotypes à faible risque (verrues génitales) que pour les génotypes à haut risque (récurrence des CIN et progression vers les HSIL et le cancer du col).

Le pourcentage de cas de séroconversion et le délai de séroconversion varient selon le génotype et peuvent être déterminés par la charge virale initiale élevée ou la nature de l'infection (infection transitoire ou persistante). Dans deux études de cohortes de jeunes femmes universitaires, de 40 à 60 % des femmes ont produit des anticorps après une infection à VPH 16 et le délai médian de réponse immunologique variait entre 8 et 12 mois. La durée de la réponse immunitaire variait également; elle peut être déterminée par le stimulus antigénique initial, la charge virale initiale et le stimulus antigénique persistant (infections répétées par le même génotype ou des génotypes similaires)^{27, 28}.

Dans au moins une étude de cohorte, la présence de forts titres d'anticorps induits naturellement contre le VPH 16 offrait une certaine protection contre la réinfection par le même génotype et des génotypes similaires (VPH 31, 33, 35, 52 ou 58; RR=0,33 (IC à 95 %, 0,14-0,79, $p=0,012$)) mais la durée de cette protection demeure un mystère²⁷. Il existe une multitude de données sur les animaux démontrant que de faibles titres d'anticorps anti-VPH induits naturellement confèrent une protection à vie contre l'infection virale. Des expériences de transfert passif de sérum d'un animal infecté naturellement ont également conféré une protection contre l'infection chez les receveurs de sérum^{26,29}. Malgré ces données, l'effet neutralisant des anticorps induits naturellement n'a pas encore été complètement caractérisé et risque de ne pas être aussi simple qu'on pourrait le penser. L'infection à VPH stimule la production d'un éventail d'anticorps dirigés contre plusieurs antigènes. On retrouve certains de ces anticorps chez des patients atteints de cancer du col et sont donc un marqueur d'antigènes oncogènes (p. ex. antigènes situés sur les protéines E2) plutôt qu'un marqueur de l'immunité^{30,31}.

Réponse immunitaire induite par la vaccination

Dans des études expérimentales, les PPV du VPH induisaient à elles seules une immunité innée²⁶. L'ASO4, l'adjuvant utilisé dans Cervarix^{MC}, est un stimulant additionnel du système inné. Les cellules présentant les antigènes sont ainsi stimulées et des cytokines, le facteur de nécrose tumorale α et l'interleukine (IL) 2 sont sécrétés, ce qui entraîne une réponse immunitaire adaptative plus forte aux antigènes vaccinaux²⁹.

Immunité à médiation humorale

Les anticorps constituent le principal mode de protection contre l'infection à VPH. Les PPV du VPH sont très immunogènes même en l'absence d'adjuvants³². Les anticorps neutralisants

immunodominants sont dirigés contre des épitopes viraux spécifiques du type situés sur les boucles externes de la protéine L1, sauf un épitope neutralisant courant des VPH 18 et 45, VPH 31 et 33 et VPH 6 et 11⁹. Dans les essais cliniques, les deux vaccins ont induit une réponse humorale robuste, les titres d'anticorps persistant à des niveaux égaux ou supérieurs à ceux induits par l'infection naturelle. On ne dispose que d'une étude comparant l'ajout de l'ASO4 aux antigènes PPV du VPH (baculovirus vecteur d'expression) avec l'adjuvant classique à base d'alun²⁹. Après sept mois, le groupe qui a reçu l'ASO4 a produit des titres supérieurs d'anticorps neutralisants (mesurés par la réaction de pseudo-neutralisation) avec des concentrations plus élevées de lymphocytes B à mémoire que le vaccin contre le VPH contenant de l'alun. Les titres plus élevés d'anticorps neutralisants anti-VPH 16 et VPH 18 dans le groupe ayant pris de l'ASO4 étaient conservés jusqu'à 48 mois et 24 mois, respectivement.

Immunité à médiation cellulaire

La prolifération de cellules mononucléées du sang périphérique et la production de cytokines (INF- γ et IL-5) ont été mises en évidence dans des essais *in vitro* portant sur des volontaires qui avaient reçu le vaccin contre le VPH 11 (baculovirus vecteur d'expression, adjuvant à base d'alun). Des lymphocytes T ont été produits non seulement contre l'antigène vaccinal (VPH 11) mais également en réponse aux PPV des autres types de VPH (plus particulièrement VPH 6 et 16). On peut ainsi penser que les épitopes des lymphocytes T sont conservés pour des génotypes distincts³³. Bien que cet essai ait porté sur le produit de MedImmune (plus tard GSK) contenant un adjuvant à base d'alun, les résultats sont probablement similaires à ceux obtenus pour le vaccin de Merck. GSK indique que l'ASO4, l'adjuvant employé dans Cervarix^{MC}, peut produire une réponse immunitaire plus équilibrée, stimulant à la fois l'immunité à médiation humorale et celle à médiation cellulaire. Cette dernière réponse est associée de préférence à la stimulation de Th1²⁹.

4.2 Dosages immunologiques des anticorps anti-VPH

Il n'existe pas encore de normes internationales pour l'harmonisation de la sérologie du VPH et les analyses d'ADN³⁴. Les deux fabricants ont mis au point leurs propres tests pour mesurer les titres d'anticorps, de sorte qu'une comparaison valide des différentes études des titres d'anticorps ou des comparaisons à l'intérieur d'une même étude de la réponse immunitaire à divers PPV du VPH sont impossibles. En outre, les titres d'anticorps associés à la protection immunitaire n'ont pas encore été définis. Les fabricants ont établi un seuil sérologique pour leurs dosages qui distingue de façon fiable un panel d'échantillons de sang positifs (c.-à-d. provenant de sujets positifs pour le VPH à la PCR) et les échantillons négatifs (c.-à-d. sujets négatifs pour le VPH à la PCR et sujets à faible risque d'infection à VPH). Ce seuil a été fixé pour maximiser la spécificité³⁵.

Le dosage immunoenzymatique (ELISA), le dosage immunologique par compétition Luminex (cLIA) et le dosage radioimmunologique par compétition (cRIA) ont été utilisés dans les essais des vaccins contre le VPH. Aucune de ces méthodes ne mesure les anticorps neutralisants. Une nouvelle réaction de pseudo-neutralisation est utilisée pour détecter la présence d'anticorps neutralisants et a servi à valider l'essai de liaison ELISA de GSK³⁶; la réaction de pseudo-neutralisation n'a été employée dans aucun essai clinique à ce jour. Les dosages ELISA mesurent les titres d'anticorps neutralisants et non neutralisants dirigés contre les PPV du VPH.

Le cRIA et le cLIA, utilisés par Merck, sont des dosages par compétition qui donnent une mesure indirecte des titres d'anticorps sériques qui se lient aux épitopes neutralisants dirigés contre les PPV du VPH. Dans les essais de Gardasil^{MC}, on est passé de la méthode cRIA à la méthode cLIA, car les trousse de cRIA ont cessé d'être produites. La technologie cRIA fait également appel à des anticorps marqués par un iode radioactif (¹²⁵I) et demande plus de main-d'œuvre que les tests cLIA³⁷.

4.3 Induction de l'immunité contre les PPV du VPH dans l'appareil génital féminin

La vaccination contre le VPH stimule la production d'anticorps dans le liquide de lavage cervico-vaginal^{38,39}.

La réponse immunitaire dans le sérum et le liquide de lavage cervico-vaginal a été évaluée dans des essais contrôlés par placebo de deux doses portant sur les vaccins monovalents contre les types VPH 11 et VPH 16 (produit recombinant dérivé de levure, sans adjuvant) et visant à établir la dose³⁸. Les participantes à l'étude sur le VPH 11 ont reçu 10, 20, 50 ou 100 µg d'antigène, alors que les sujets de l'étude sur le VPH 16 ont reçu 10, 40 ou 80 µg d'antigène, à 0, 2 et 6 mois. Cette étude a mis en évidence une réponse immunitaire modeste dans le liquide de lavage cervico-vaginal des vaccinées. De 24 à 52 % des femmes ont produit des titres d'anticorps anti-VPH 11 mesurables, alors qu'une proportion plus faible (5 à 10 %) des femmes dans le groupe ayant reçu le vaccin anti-VPH 16 ont produit des titres mesurables d'anticorps³⁸.

Dans la seconde étude, les participantes (n=18) ont reçu le vaccin monovalent anti-VPH 16 (baculovirus vecteur d'expression, sans adjuvant) suivant deux posologies et calendriers différents (2 µg, 2 µg, 50 µg et 50 µg aux semaines 0, 4, 12 et 15, respectivement, ou 50 µg et 50 µg aux semaines 0 et 4, respectivement). Toutes les participantes ont produit des titres détectables d'anticorps anti-VPH 16 de la classe des IgG dans leurs sécrétions cervicales. Les titres d'IgG étaient influencés par les cycles hormonaux et étaient les plus élevés durant la phase proliférative et les plus faibles au moment de l'ovulation. Les utilisatrices de contraceptifs ont présenté des titres stables d'IgG cervicaux tout au long de leur cycle. Des anticorps de type IgA ont également été détectés dans les sécrétions cervicales mais à des titres plus faibles que les IgG³⁹. On ignore si les faibles titres d'anticorps au moment de l'ovulation sont associés à une augmentation du risque d'infection à VPH.

Les PPV utilisées dans les études précédentes ont été produites par deux mécanismes différents, et des variations touchant d'autres facteurs comme la dose de vaccination, le calendrier, le site d'échantillonnage des anticorps et la méthode de dosage des anticorps (cRIA contre ELISA) ont probablement contribué aux différences observées dans les anticorps produits au niveau de l'appareil génital.

4.4 Description des essais de phase II et III des vaccins contre le VPH

Plusieurs vastes essais des deux vaccins contre le VPH ont été entrepris, mais seuls quelques comptes rendus ont été publiés jusqu'à maintenant^{7, 8, 22, 37 40-43}. Le tableau 3 compare les éléments clés de ces essais.

Tableau 3 : Comparaison des protocoles d'essai des produits de Merck Frosst Canada Ltée et de GlaxoSmithKline Inc.^{7, 43, 44}.

	Vaccin bivalent (GSK) Cervarix^{MC}	Vaccin quadrivalent (Merck) Gardasil^{MC}
Population cible, phase II	Femmes en santé de 15 à 25 ans du Brésil, du Canada et des É.-U.; ≤ 6 partenaires sexuels et aucun signe d'infection antérieure par des PPV à HR	Femmes en santé de 16 à 23 ans du Brésil, d'Europe et des É.-U.; ≤ 4 partenaires sexuels et aucun signe d'infection antérieure par les VPH 6, 11, 16 ou 18
Population cible,		FUTURE I : femmes en santé de 16-24

phase III		ans dans 62 centres d'étude dans 16 pays; ≤ 4 partenaires sexuels; aucun antécédent de verrues génitales ni d'anomalies au test de Pap FUTURE II: femmes en santé de 16-26 ans dans 90 centres d'étude dans 13 pays; ≤ 4 partenaires sexuels et aucune anomalie antérieure au test de Pap
Critères d'inclusion pour l'analyse selon le protocole, phase II	Présélection pour exclure les femmes dont la cytologie est anormale, qui ont des anticorps sériques anti-VPH 16 ou anti-VPH 18, ou sont positives à la PCR pour l'ADN des 14 types de VPH à HR ≤ 90 jours avant l'admission à l'étude; ont reçu les trois doses de vaccin suivant le protocole.	Aucune visite de présélection. Sujets exclus de l'analyse spécifique selon le type s'ils sont positifs à la PCR pour les VPH 6, 11, 16 ou 18 au jour 1 ou après 7 mois, ou positifs pour les anticorps dirigés contre ces quatre génotypes au jour 1; ont reçu les trois doses de vaccin suivant le protocole.
Critères d'inclusion pour l'analyse selon le protocole, phase III		Comme ci-dessus, les femmes présentant des anomalies au test de Pap le jour 1 ont été incluses dans l'analyse
Critères d'inclusion pour l'analyse en intention de traiter (ITT), phase II	Femmes qui ont reçu au moins une dose de vaccin, étaient négatives pour l'ADN des VPH à HR au jour 1 et pour lesquelles on possédait des données permettant de mesurer les résultats.	Cas désignés comme en ITT-1 modifiée (M); femmes qui ont reçu au moins une dose de vaccin et étaient naïves (séronégatives et négatives pour l'ADN) à l'égard du type de VPH pertinent au jour 1.
ITT, phase III		FUTURE I et II : Population susceptible sans restriction, les femmes qui étaient séronégatives et négatives à la PCR le jour 1 ont été incluses même s'il y avait des violations du protocole ou si elles présentaient des anomalies au test de Pap le jour 1 (similaire à ITT(M) ci-dessus) FUTURE I et II : ITT, population générale à l'étude : femmes qui ont été réparties au hasard dans les deux groupes d'étude le jour 1, peu importe leur statut de base à l'égard de l'infection ou de la maladie; ont été incluses même s'il y avait des violations du protocole ou si elles présentaient des anomalies au test de Pap le jour 1
Taille de l'échantillon	HPV001 : 560 vaccinées/ 533 sujets placebo	Phase II, 277 vaccinées/ 275 sujets placebo

	HPV007 : 398/389	Phase III, FUTURE I, 2723 vaccinées/2732 sujets placebo Phase III, FUTURE II, 5305 vaccinées/5260 sujets placebo
Vaccin	20 µg de PPV de L1 du VPH 16, 20 µg de PPV de L1 du VPH 18, adjuvant ASO4 contenant 500 µg d'AlOH et 50 µg de MPL 3-désacylé .	20 µg de PPV de L1 du VPH 6, 40 µg de PPV de L1 de VPH 11, 40 µg de PPV de L1 de VPH 16 et 20 µg de PPV de L1 du VPH 18 avec 225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium (alun) comme adjuvant.
Technologie utilisée pour le vaccin	Système d'expression en baculovirus / lignée cellulaire de <i>Trichoplusia ni</i> .	Cellule productrice de levure recombinante, <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Placebo	500 µg d'hydroxyde d'aluminium	225 ou 450 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium (alum.)
Immunodosage	ELISA	cRIA et cLIA
Résultats	<p>Infection nouvelle : signe de nouvelle infection cervicale due aux VPH 16, 18 ou les deux à la PCR.</p> <p>Infection persistante : deux résultats positifs pour le même génotype viral à la recherche par PCR de l'ADN du VPH lors de visites consécutives; si la définition prévoit une persistance pendant 6 mois, il faut que le sujet n'ait pas eu d'échantillons négatifs entre deux échantillons positifs pendant au moins 5 mois; si la définition renvoie à une période de 12 mois, il faut détecter des échantillons positifs pendant au moins 10 mois.</p>	<p>Analyse selon le protocole : infection persistante qui a été détectée chez des sujets négatifs pour l'ADN des VPH 16 et 18 à 0 et 7 mois et qui est définie de la façon suivante : a) échantillons de sécrétions cervicales, vaginales ou des organes génitaux externes prélevés lors de visites consécutives à au moins 4 mois d'intervalle qui sont positifs pour les VPH 6, 11, 16 ou 18 à la PCR; ou b) biopsie mettant en évidence une lésion liée au VPH, qui est positive pour l'ADN des VPH 6, 11, 16 ou 18; ou c) échantillons positifs pour l'ADN des VPH 6, 11, 16 ou 18 lors de la dernière visite avant que le sujet ne soit perdu de vue.</p>
	Résultats de la cytologie (ASCUS, ASC-H, AGC, LSIL, HSIL) et résultats histologiques (CIN 1-3) associés aux VPH 16 ou 18.	CIN liée aux VPH 6, 11, 16 ou 18, qui est confirmée par l'examen histologique
Suivi maximal	Phase II : 5,5 ans	Phase II : 5 ans Phase III : 3 ans pour les deux études

Il existe des variations légères mais importantes dans les protocoles d'essai des deux vaccins pour les paramètres suivants, notamment la population étudiée, les critères d'inclusion, la sélection au départ et la mesure des résultats. Il y a une distinction notable à faire dans l'analyse en ITT des essais de phase II et III de Gardasil^{MC}. Dans les essais de phase II, l'analyse en ITT inclut les sujets

qui étaient négatifs pour les quatre génotypes vaccinaux au départ et présentaient des infractions au protocole. Cette population est appelée à la phase III « population susceptible sans restriction ». L'analyse en ITT dans les essais de phase III renvoie à tous les sujets répartis au hasard dans les deux groupes, peu importe leur positivité à l'égard des génotypes vaccinaux et on utilise parfois pour la décrire le terme « population générale à l'étude en ITT ».

Tableau 4 : Essais de vaccins et documents sources

Merck : Gardasil^{MC}				
Numéro de protocole	Vaccin	Sujets (N)	Lieu de l'essai	Référence
005	40 µg de PPV du VPH 16	2391	É.-U.	45-47
007	Dose faible, moyenne et élevée de vaccin quadrivalent	Phase I : 1158	É.-U., Brésil et Europe	37
	20/40/40/20 µg de PPV de L1 des VPH 6, 11, 16 et 18 avec alun	Phase II : 552	Brésil et Europe	40, 41
013, FUTURE I	20/40/40/20 µg de PPV de L1 des VPH 6, 11, 16 et 18 avec alun	Phase III : 5455	16 pays	8
015, FUTURE II	20/40/40/20 µg de PPV de L1 des VPH 6, 11, 16 et 18 avec alun	Phase III : 12 167	13 pays	7, 48
GSK : Cervarix^{MC}				
HPV 001	20/20 µg de PPV de L1 des VPH 16 et 18 avec ASO4	Phase II : 1113	Canada, Brésil et É.-U.	22
HPV007	20/20 µg de PPV de L1 des VPH 16 et 18 avec ASO4	Phase II : 776	Canada et Brésil	42, 49
HPV008	PATRICIA : vaste essai de phase trois; aucune publication			Aucune disponible
HPV009	Vaste essai de phase III financé par le National Cancer Institute, qui est effectué au Costa Rica			Aucune disponible

4.5 Immunogénicité des vaccins contre le VPH dans les études de phases II et III

Des données sont présentées sur l'intensité de la réponse immunitaire tout de suite après la vaccination (temps[t]=7 mois) et sur la durée du suivi. Comme la méthode de dosage des anticorps n'est pas la même pour les deux produits, les niveaux d'anticorps qui définissent la séroconversion suivant la vaccination sont indiqués. En raison de l'absence d'un marqueur de la séroprotection (corrélât immunitaire de la protection), la réponse induite par le vaccin est mise en rapport avec la réponse naturelle induite par l'infection.

La convention utilisée pour consigner les périodes dans un essai portant sur un vaccin débute habituellement à $t=0$, qui représente le moment d'administration de la dose 1.

4.5.1 Protocole 005 : Essai de PPV de L1 du VPH 16 (technologie de Merck)

Un essai comparatif randomisé (ECR) multicentrique entrepris aux É.-U. a porté sur 2 391 femmes recrutées pour une étude du vaccin monovalent à base de PPV de L1 du VPH 16. Les membres du groupe vacciné ont reçu 40 µg de PPV de L1 du VPH 16 alors que les sujets du groupe placebo ont reçu 225 µg d'adjuvant à base d'aluminium. Les données de l'analyse intérimaire effectuée après 18 mois de suivi et d'une analyse finale après 48 mois sont présentées aux tableaux 5 à 7; 99,7 % des femmes qui ont reçu la série complète (trois doses de vaccin) ont présenté une séroconversion, et 94 % étaient encore positives après 48 mois (tableau 5). La séropositivité est définie comme la présence de titres d'anticorps > 20 mMU/mL (cRIA). Les titres étaient les plus élevés après 7 mois, diminuaient après 18 mois et demeuraient stables pendant 30 à 48 mois. La vaccination produit une réponse immunitaire très marquée, les titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps anti-VPH 16 chez les vaccinés après 48 mois étant beaucoup plus élevés (22 fois plus) que les TMG chez les femmes présentant des signes d'infection naturelle⁴⁵⁻⁴⁷.

4.5.2 Essais de Gardasil^{MC}

4.5.2a. Protocole 007

L'objectif de cet ECR multicentrique était d'évaluer une des trois doses de préparations vaccinales utilisées dans des études de phase trois. Le protocole consistait en l'évaluation de l'innocuité, de l'immunogénicité et de l'efficacité du vaccin à des fins d'établissement de la dose. Trois préparations ont été testées : faible dose du vaccin (20 µg de PPV de L1 du type 6, 40 µg de PPV de L1 du type 11, 40 µg de PPV de L1 du type 16 et 20 µg de PPV de L1 du type 18 [20/40/40/20] avec 225 µg d'adjuvant à base d'alun), une dose intermédiaire de vaccin, soit 40/40/40/40 avec 225 µg d'adjuvant à base d'aluminium, une préparation contenant une forte dose de vaccin, soit 80/80/40/80 avec 395 µg d'adjuvant à base d'alun. En tout, 1158 femmes ont été recrutées dans l'essai et réparties au hasard dans les trois groupes d'étude ou les deux groupes placebo (deux doses différentes de l'adjuvant à base d'alun). Les trois préparations de vaccin étaient équivalentes sur le plan de l'immunogénicité et similaires sur le plan de l'efficacité. Après 36 mois de suivi, les taux d'infection persistante due aux VPH 6, 11, 16 ou 18 étaient de 0,7, 1,3 et 0,5 pour 100 femmes-années pour les préparations faibles, moyennes et fortes, respectivement³⁷.

La portion américaine de l'essai a été abandonnée après 36 mois. D'autres centres en Europe et au Brésil ont poursuivi l'essai de la préparation contenant une faible dose de vaccin (maintenant homologuée sous le nom de Gardasil^{MC}). On dispose de données de suivi sur une période de cinq ans pour 516 femmes (256 dans le groupe ayant reçu la faible dose de vaccin; 260 dans le groupe placebo).

Tous les sujets dans le groupe vacciné ont présenté une séroconversion à $t=7$ mois, les TMG étant environ 11 fois plus élevés (VPH 6), 7 fois plus élevés (VPH 11), 105 fois plus élevés (VPH 16) et 19 fois plus élevés (VPH 18) que ceux des sujets placebo qui présentaient des signes d'infection naturelle antérieures.

Après avoir atteint un sommet 7 mois suivant la vaccination, les titres d'anticorps ont chuté et se sont stabilisés après 18 mois. Les titres d'anticorps après 18 mois persistaient environ aux mêmes niveaux que ceux après 5 ans de suivi. Après 3 ans et 5 ans de suivi, les TMG pour les VPH 6,

11 et 18 étaient similaires sur le plan statistique à ceux induits par l'infection naturelle. Les TMG pour le VPH 16 étaient 18 fois et 25 fois plus élevés respectivement, que ceux produits par l'infection naturelle. Plus de 94 % des femmes étaient séropositives pour les VPH 6, 11 et 16 après 36 mois de suivi alors que 76 % étaient séropositives pour le VPH 18. Les limites inférieures de dosage des anticorps par la méthode cLIA étaient de 4,1, 3,0, 10,2 et 2,9 mMU/mL, la séropositivité étant définie par la présence de titres ≥ 20 , 16, 20 et 24 mMU/mL pour les VPH 6, 11, 16 et 18, respectivement. Les taux de séropositivité après 60 mois de suivi n'étaient pas indiqués^{37, 41}.

4.5.2b. Protocoles 013 (FUTURE I) et 015 (FUTURE II)

L'étude FUTURE I est un ECR de phase trois portant sur 5455 femmes dans 62 centres d'étude dans 16 pays; cet essai vise à examiner l'efficacité du vaccin contre deux paramètres composites de la maladie : lésions vaginales et ano-génitales externes (CIN 1+). L'étude FUTURE II est un autre vaste ECR de phase trois qui porte sur 12 167 femmes dans 90 centres d'étude dans 13 pays; cet essai vise à examiner l'efficacité du vaccin contre les lésions cervicales avancées (CIN 2+). Les publications actuelles présentent des données de suivi sur trois ans de ces essais^{7, 8}.

Plus de 99 % des sujets ont produit des anticorps contre tous les génotypes de VPH après la troisième dose. Les taux de séropositivité après 24 mois sont présentés. Les femmes vaccinées suivant le protocole ont conservé un taux de séropositivité de 96 % pour les anticorps anti-VPH 6, 11 et 16 dans les deux essais, mais la séropositivité pour les anticorps anti-VPH 18 est tombée à 68 % et 74 % dans les études FUTURE II et FUTURE II, respectivement.

4.5.2c. Protocoles combinés

Les données sur l'immunogénicité provenant des protocoles combinés n'ont pas été publiées, mais peuvent être obtenues du fabricant et ont été citées dans la déclaration du CCNI. La taille de l'échantillon n'est pas indiquée. Après 60 mois de suivi, les TMG pour les VPH 6 et 18 étaient similaires à ceux induits par l'infection naturelle; les TMG pour le VPH 11 et le VPH 16 étaient cependant plus élevés que ceux induits par l'infection naturelle¹.

4.5.3 Essais de Cervarix^{MC}

4.5.3a : Protocoles HPV001 et HPV007

Les essais de phase II du vaccin de GSK contre le VPH sont des essais multicentriques randomisés, contrôlés par placebo qui ont été menés dans 28 centres au Canada, au Brésil et aux É.-U. Le premier essai, HPV001, a porté sur 1100 femmes qui ont été suivies pendant 27 mois²². Le second essai, HPV007, a porté sur un sous-ensemble de participantes au premier essai (776 femmes) qui ont fait l'objet d'un suivi prolongé d'une durée moyenne de 5,5 années^{42, 49}. La séroconversion est définie comme la présence de titres au test ELISA ≥ 8 unités/mL pour le VPH 16 et ≥ 7 unités/mL pour le VPH 18.

La réponse immunologique au vaccin bivalent semble être forte, 100 % des femmes produisant des anticorps contre les PPV de L1 du VPH 16 et 99,7 % des femmes développant des anticorps contre les PPV de L1 du VPH 18 après 7 mois; 100 % des femmes présentaient une séroconversion après 18 mois. Plus de 98 % des femmes sont demeurées séropositives à tous les dosages pendant le suivi de 5,5 ans. Les titres d'anticorps culminaient après 7 mois chez les vaccinées, les TMG étant 107 fois plus élevés (VPH 16) et 82 fois (VPH 18) plus élevés que ceux obtenus après l'infection naturelle. Après 18 mois, les TMG étaient 10 fois (VPH 16) et 16 fois (VPH 18) plus élevés qu'après l'infection naturelle, alors qu'après 51-53 mois, ils demeuraient 17 fois (VPH 16) et 14 fois (VPH 18) plus élevés⁴².

4.5.3b. HPV008 et HPV009

Il s'agit de deux importants essais de phase III du vaccin bivalent. Le HPV008 ou l'étude PATRICIA (PApilloma TRIAl against Cancer In young Adults) est un essai multicentrique regroupant plusieurs pays qui porte sur 18 000 femmes et étudie la présence de CIN 2+. Le HPV009 est un essai coordonné par le National Cancer Institute auquel participent plus de 9 000 femmes au Costa Rica. Les données de ces deux essais sur l'immunogénicité et l'efficacité n'ont pas encore été publiées.

Tableau 5 : TMG et séropositivité (SP) pour le vaccin monovalent contre les PPV du VPH 16, Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC}

1										
PPV de L1 du VPH 16⁴⁵⁻⁴⁷ 40 µg de VPH 16 recombinant dérivé de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> – alun cRIA. Population : femmes de 16 à 23 ans										
Antigène	Niveau de SP	7 mois			18 mois			48 mois		
		N	TMG	% SP	N	TMG	% SP	N	TMG	% SP
VPH 16	> 20mMU/mL ¹	684	1518,8	99,3	649	201,8	98,3	481	131,5	94,0
VPH 16 + au départ		105	15,9		97	16,2		72	20,0	
2										
Gardasil^{MC} Protocole 007^{37, 41} 20/40/40/20 de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> recombinant – avec alun cLIA. Population : femmes de 16 à 23 ans										
Antigène	Niveau de SP	7 mois*			36 mois*			60 mois [¶]		
		N	TMG	% SP	N	TMG	% SP	N	TMG	% SP
VPH 6	≥ 20mMU/mL	208	582	100	184	93	94	77	66,5	ND
VPH 6 + au départ		17	55		16	68		9	30,5	
VPH 11	≥ 16mMU/mL	208	697	100	184	94	96	83	67,6	ND
VPH 11+ au départ		4	94		4	96		2	150,4	
VPH 16	≥ 20mMU/mL	194	3892	100	177	509	100	78	395,4	ND
VPH 16 + au départ		15	37		15	29		8	16,0	
VPH 18	≥ 24mMU/mL	219	801	100	196	60	76	82	43,7	ND
VPH 18 + au départ		12	42		10	29		7	32,7	
3										
Gardasil^{MC} Protocole 013⁸ FUTURE I. Population : femmes de 16 à 24 ans										
Antigène	Niveau de SP	7 mois			24 mois					
		N	TMG	% SP	N	TMG	% SP			
VPH 6	≥20mMU/mL		552	≥99,5		118	96			
VPH 6 + au départ						< 12				
VPH 11	≥16mMU/mL		781	≥99,5		150	98			
VPH 11+ au départ						< 12				
VPH 16	≥20mMU/mL		2234	≥99,5		477	99			
VPH 16 + au départ						< 12				

VPH 18	≥24mMU/mL		469	≥99,5		56	74			
VPH 18 + au départ						< 12				
4	Gardasil™ Protocole 015⁷ (Groupe d'étude FUTURE II) FUTURE II, Population: Femmes de 15 à 26 ans									
Antigène	Niveau de SP	7 mois			24 mois					
		N	TMG	% SP	N	TMG	%SP			
HPV 6	≥20mMU/mL			>99	986		96			
HPV 11	≥16mMU/mL			>99	987		97			
HPV 16	≥20mMU/mL			>99	953		99			
HPV 18	≥24mMU/mL			>99	1059		68			
5	Cervarix^{MC 22, 42} Système d'expression en baculovirus 20/20 – ASO4. ELISA. Population : femmes de 15 à 25 ans									
Antigène	Niveau de SP	7 mois			18 mois			51-53 mois³		
		N	TMG	% SP	N	TMG	% SP	N	TMG	% SP
VPH 16	≥ 8 UE/mL ²	351	5334,5	100	348	801,4	100	40	ND	100
VPH 16 + au départ			50			ND			36,3	
VPH 18	≥ 7 UE/mL	351	3364,7	99,7	348	480,5	100	40	ND	100
VPH 18 + au départ			41			ND			26,5	

¹% SP = Pourcentage séropositivité

²mMU/mL= milli-unités Merck par mL

³UE/mL= unités Elisa par mL

⁴Après 5,5 ans, seuls les paramètres de la séropositivité (≥ 98 % séropositives pour les anticorps anti-VPH 16 et anti-VPH 18) sont présentés dans le résumé cité⁴⁹.

5. Immunogénicité dans d'autres populations

L'immunogénicité est mesurée dans des populations pour lesquelles on ne possède pas de données sur l'efficacité afin de comparer leur réponse immunitaire avec celle de populations pour lesquelles on dispose de données sur l'efficacité et l'immunogénicité. Ces études sont appelées comparatives car elles tentent d'inférer l'efficacité d'un groupe à un autre à partir des similitudes observées dans la réponse immunitaire¹.

Gardasil^{MC}, adolescents de 9 à 15 ans

On dispose de données comparatives sur l'immunogénicité chez les adolescents des deux sexes de 9 à 15 ans^{5,6}. Dans le premier essai de non-infériorité chez les adolescents⁵, plus de 1500 sujets ont été répartis en trois groupes égaux : garçons (10 à 15 ans), filles (10 à 15 ans) et témoins vaccinés plus âgés de sexe féminin (16-23 ans). Plus de 99 % de tous les participants (100 % des filles, 99,7 % des garçons et 99,1 % des jeunes femmes plus âgées) ont présenté une séroconversion au 7^e mois. Les garçons et les filles ont produit une forte réponse immunitaire contre les quatre PPV du VPH du vaccin quadrivalent. Chez les filles, les TMG contre le VPH des types 6, 11, 16 et 18 étaient 1,7, 1,7, 1,8 et 2,0 fois plus élevés, respectivement, que les TMG correspondants dans le groupe témoin. Chez les garçons, les TMG contre les types 6, 11, 16 et 18 du VPH étaient 1,8, 1,9, 2,2 et 2,7 fois plus élevés, respectivement, que les TMG correspondants dans le groupe témoin⁵.

Tableau 6 : TMG (mMU/mL) chez les filles, les garçons et les jeunes femmes plus âgées 7 mois après la vaccination par Gardasil^{MC} 5

	Filles (10-15 ans)		Garçons (10-15 ans)		Jeunes femmes (16-23 ans)	
	N	TMG	N	TMG	N	TMG
Anticorps anti-VPH 6	423	959	428	1042	320	575
Anticorps anti-VPH 11	423	1220	428	1318	320	706
Anticorps anti-VPH 16	424	4697	427	5638	306	2548
Anticorps anti-VPH 18	426	916	429	1212	340	453

Le même essai de non-infériorité de la réponse à trois doses chez les adolescents⁵ a également démontré que les titres d'anticorps à t=3 mois (un mois après la 2^e dose) chez les garçons et les filles étaient similaires à ceux mesurés après la dose 3 chez les femmes plus âgées dans le cas de trois des quatre génotypes de VPH. Après la dose 2, les TMG (en mMU/mL) anti-VPH 6, 11, 16 et 18 chez les filles étaient de 636, 776, 2834 et 369, respectivement, alors que les TMG chez les garçons étaient de 678, 796, 3026 et 414, respectivement.

Le deuxième ECR sur les adolescents⁶ a porté sur 1700 sujets de 9 à 15 ans et visait à évaluer la réponse immunitaire à trois doses de Gardasil^{MC} comparativement à la réponse à un placebo. Bien que les TMG globaux pour les 9 à 15 ans fussent similaires à ceux du tableau 6, la réponse immunitaire était beaucoup plus forte chez les 9 à 12 ans (1,4, 1,5, 1,5 et 1,6 fois plus importante pour les quatre génotypes) que chez les 13 à 15 ans. La persistance de cette réponse a été mesurée jusqu'après 18 mois de suivi. Plus de 97 % des sujets sont demeurés séropositifs pour les anticorps anti-VPH 6, 11 et 16, mais seulement 91,5 % des filles et 92,5 % des garçons avaient toujours des anticorps anti-VPH 18 après 18 mois.

Cervarix^{MC}, enfants de 10 à 14 ans et adultes de 26 à 55 ans

On dispose de données comparatives sur l'immunogénicité de Cervarix^{MC} dans des groupes plus jeunes (10-14 ans) et plus vieux (26-55 ans)⁵⁰⁻⁵¹. Le tableau 7 résume ces résultats. Les sujets, qui étaient tous de sexe féminin, ont été vaccinés suivant un calendrier à trois doses (0, 1 et 6 mois). Au 7^e mois, toutes les participantes étaient séropositives. L'intensité de la réponse immunitaire était inversement corrélée à l'âge et était la plus élevée chez le groupe d'âge le plus jeune. Les enfants de 10 à 14 ans présentaient des TMG qui étaient en moyenne deux fois plus élevés que ceux du groupe des 15 à 25 ans, tant pour le VPH 16 que pour le VPH 18. La fréquence des effets locaux indésirables était la même (80-85 %) chez les sujets âgés de 10 à 45 ans et plus faible (69 %) dans le groupe le plus âgé (46-55 ans).

Tableau 7 : TMG (UE/mL) 7 mois après la vaccination par Cervarix^{MC} chez les femmes des groupes d'âge plus jeunes et plus âgés

	10-14 ans ⁵⁰	15-25 ans ⁵⁰	26-45 ans ⁵¹	46-55 ans ⁵¹
N	158	458	226	211
Anticorps anti-VPH 16	17273	7293	4029,2	2566,8
Anticorps anti-VPH 18	6864	3319	1837,3	1313,0

6. Efficacité du vaccin à court et à long terme contre l'infection persistante et la maladie

Les participants à l'atelier de concertation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur les paramètres pour l'efficacité du VPH et les essais d'efficacité ont recommandé les paramètres suivants : infection persistante dans les échantillons cervico-vaginaux qui dure de 6 à 12 mois, CIN 2 ou CIN 3 (y compris adénocarcinome *in situ*) ou de plus haut grade à l'examen histologique accompagnées de la détection des VPH 16, 18, et cancer invasif avec ou sans VPH 16, 18⁵². Dans la mesure du possible, l'efficacité du vaccin contre ces paramètres a été indiquée. Les comptes rendus d'essais publiés présentent l'efficacité du vaccin contre plusieurs issues cliniques associées au VPH, notamment les infections transitoires et persistantes, les condylomes, les CIN 1-3+. Les essais de Gardasil^{MC} utilisent une définition plus sensible de l'infection persistante, tant du point de vue de la durée (4 mois plutôt que les 6 à 12 mois recommandés) que du site (échantillons cervicaux, vaginaux ou génitaux externes au lieu des échantillons cervico-vaginaux recommandés).

6.1 Essai des PPV de L1 du VPH 16, produit de Merck

Nous présentons ici le premier vaste ECR du vaccin monovalent contre le VPH 16 auquel ont participé environ 2400 femmes aux É.-U. Il existe des données sur l'efficacité du vaccin pour une période de suivi de quatre ans (tableau 8)⁴⁵⁻⁴⁷.

Infections persistantes, selon le protocole : Après 48 mois de suivi, sept cas d'infection persistante ont été détectés parmi les vaccinées (taux de 0,3 pour 100 femmes-années) alors que 111 cas ont été décelés dans le groupe placebo (taux de 4,9 pour 100 femmes-années); l'efficacité du vaccin est donc de 94 % (IC à 95 %, 88-98).

Issues cliniques, selon le protocole : Après 48 mois, aucun cas de CIN 2 ni de CIN 3 n'a été observé chez les vaccinées alors que sept cas de CIN 2 (taux de 0,3) et six cas de CIN 3 (taux de 0,3) ont été enregistrés dans le groupe placebo. L'efficacité du vaccin était de 100 % contre les CIN 2 (IC à 95 %, 33-100) et de 100 % contre les CIN 3 (IC à 95 %, 18-100).

Issues cliniques, ITT-1(M) : Le groupe ITT-1(M) inclut tous les sujets qui ont obtenu, au départ, un résultat négatif pour l'infection HPV 16 et qui ont reçu une ou plus d'une dose de vaccin monovalent. Aucun cas de CIN 2 ni de CIN 3 n'a été observé chez les vaccinées alors que 9 cas de CIN 2 (taux de 0,3) et 8 cas de CIN 3 (taux de 0,3) ont été relevés dans le groupe placebo. L'efficacité du vaccin était de 100 % contre les CIN 2 (IC à 95 %, 50-100) et de 100 % contre les CIN 3 (IC à 95 %, 42-100).

Issues cliniques, ITT-2(M) : Le groupe ITT-2(M) inclut tous les sujets choisis au hasard pour recevoir le vaccin, y compris ceux qui ont obtenu un résultat positif pour l'infection à VPH 16 au moment de leur admission à l'étude. Quatre cas de CIN 2 (taux de 0,1) et un cas de CIN 3 (taux de 0,0) ont été observés parmi les vaccinées alors que 13 cas de CIN 2 (taux de 0,4) et 11 cas de CIN 3 (taux de 0,3) ont été enregistrés dans le groupe placebo. L'efficacité du vaccin était de 69 % contre les CIN 2 (IC à 95 %, < 0-93) et de 91 % contre les CIN 3 (IC à 95 %, 36-100)⁴⁵⁻⁴⁷.

6.2 Essais de Gardasil^{MC}

6.2a. Protocole 007

Deux documents ont été publiés sur les résultats de l'essai d'efficacité où l'on a suivi 550 femmes pendant 36 mois et un sous-ensemble de sujets (45 % des sujets) pendant 5 ans⁴⁰⁻⁴¹.

Infections persistantes, selon le protocole : Après cinq ans de suivi, deux cas d'infection persistante ont été détectés chez les vaccinées (taux de 0,3 pour 100 femmes-années), un cas d'infection à VPH 16 et un cas dû au VPH 18. Au cours de la même période, 45 cas d'infection persistante ont été observés dans le groupe placebo (taux de 6,0 pour 100 femmes-années). L'efficacité du vaccin est donc de 95,6 % (IC à 95 %, 83,3-99,5).

Infections persistantes, ITT : quatre cas d'infection persistante due au VPH sont survenus chez les vaccinées, soit un taux de 0,4 pour 100 femmes-années. Ces résultats sont comparables aux 58 cas d'infection persistante relevés dans le groupe témoin; le taux correspondant s'élevant à 6,6 pour 100 femmes-années. L'efficacité du vaccin contre l'infection persistante s'établissait à 93,5 % (IC à 95 %, 82,5-98,3)⁴¹.

Issues cliniques, selon le protocole : Au cours ces cinq années de suivi, aucun cas de CIN ni de condylome n'a été détecté chez les vaccinées, alors que trois cas de CIN 1-3 (taux de 0,4) et trois cas de condylome (taux de 0,4) ont été enregistrés dans le groupe placebo, le taux général de morbidité s'élevant à 0,8/100 femmes-années à risque et le taux d'efficacité du vaccin contre toutes les maladies atteignant 100 % (IC à 95 %, 12,4-100)⁴¹. L'efficacité contre le sous-ensemble de CIN 2/3/AIS dans le groupe traité selon le protocole n'est pas indiquée dans la publication revue par un comité de lecture, mais est signalée dans la monographie de produit comme étant de 100,0 % (IC à 95 %, -3734,9-100,0)⁴.

Issues cliniques, ITT : Aucun cas de CIN ni de condylome n'a été détecté chez les vaccinées alors que dix cas de maladie ont été décelés dans le groupe placebo. De ce nombre, sept étaient des CIN 1-3 (taux de 0,8) et trois étaient des condylomes (taux de 0,4). L'efficacité du vaccin est donc de 100 % contre toutes les maladies (IC à 95 %, 55,3-100)⁴¹.

6.2b. Protocole 013

On disposait de données sur les issues cliniques après trois ans de suivi de 5455 femmes participant à l'essai. On a observé deux issues principales dans cet essai : premièrement, des lésions vaginales et ano-génitales externes associées au génotype spécifique du vaccin (verrues ano-génitales, VIN, VaIN, cancer de la vulve ou du vagin) et deuxièmement, des lésions cervicales associées au génotype spécifique du vaccin (CIN 1-3, AIS, cancer du col utérin).

Issues cliniques, selon le protocole :

Lésions vaginales et ano-génitales externes : Aucun cas de maladie n'a été détecté parmi les vaccinées alors que 60 cas (taux de 1,1 pour 100 personnes-années) ont été identifiés chez les sujets placebo, soit un taux d'efficacité du vaccin de 100 % (IC à 95 %, 94-100) .

Lésions cervicales : Aucun cas de maladie n'a été détecté parmi les vaccinées alors que 65 cas (33 CIN 1, 13 CIN 2, 13 CIN 3, 6 AIS) ont été recensés chez les sujets placebo, soit un taux de morbidité de 1,2 dans le groupe placebo et un taux d'efficacité du vaccin de 100 % (IC à 95 %, 94-100).

Issues cliniques, population susceptible sans restriction :

Lésions vaginales et ano-génitales externes : Quatre cas de maladie (taux de 0,1 pour 100 personnes-années) ont été détectés parmi les vaccinées et 81 cas (taux de 1,1) ont été identifiés dans le groupe placebo, soit un taux d'efficacité du vaccin de 95 % (IC à 95 %, 87-99).

Lésions cervicales : Deux cas de CIN 1 ont été détectés chez les vaccinées (taux de <0,1) et 89 cas (46 CIN 1, 17 CIN 2, 20 CIN 3, 6 AIS) ont été dénombrés dans le groupe placebo (taux de 1,2), soit un taux d'efficacité du vaccin de 98 % (IC à 95 %, 92-100). Lors d'un examen rétrospectif, on

a découvert qu'une des vaccinées présentant une CIN 1 avaient reçu par erreur trois doses de placebo.

6.2c. Protocole 015

On dispose des résultats d'un suivi de deux ans⁴⁸ et des résultats d'un suivi de trois ans⁷ portant sur 12 167 femmes. Le paramètre composite principal de cet essai est la pathologie cervicale (CIN 2+, AIS, cancer du col) associée aux génotypes spécifiques du vaccin.

Issues cliniques, selon le protocole : Au cours des trois années de suivi, un cas de CIN 3 a été détecté dans le groupe vacciné (taux de <0,1 pour 100 personnes-années) et 58 lésions (28 CIN 2, 29 CIN 3, un AIS) ont été identifiés chez 42 personnes dans le groupe placebo (taux de 0,3), soit un taux d'efficacité du vaccin de 98 % (IC à 95 %, 86-100). Le seul cas de CIN 3 chez les vaccinées était positif pour le VPH 52 au départ et cinq échantillons histologiques recueillis à des fins diagnostiques étaient également positifs pour le VPH 52. Le VPH 16 a aussi été détecté dans un échantillon histologique seulement.

Issues cliniques, population susceptible sans restriction : Trois cas de CIN 2+ (un CIN 2 et deux CIN 3) ont été détectés chez le groupe vacciné (taux de < 0,1) et 87 lésions (40 CIN 2, 43 CIN 3, quatre AIS chez 62 personnes) ont été enregistrés dans le groupe placebo (taux de 0,4), soit un taux d'efficacité du vaccin de 95 % (IC à 95 %, 95-99).

6.2d. Protocoles combinés

L'information qui suit a été extraite de la monographie de produit de Gardasil^{MC}. Ces données n'incluent pas les données de phase III publiées depuis la parution de la monographie de produit.

Issues cliniques, selon le protocole : Des données sont présentées sur 16 947 femmes qui répondaient à des critères identiques d'admission à l'étude dans les divers essais. La durée médiane de suivi n'est pas indiquée. Aucun cas de CIN 2/3 ni d'AIS n'a été détecté dans la population vaccinée (n=8487) alors que 53 cas ont été recensés dans le groupe placebo (n=8460), soit un taux d'efficacité du vaccin de 100 % (IC à 95 %, 92,9-100). Un cas de verrues génitales a été enregistré chez 7897 vaccinés et 91 cas chez les 7899 sujets qui avaient reçu un placebo, soit un taux d'efficacité du vaccin contre les condylomes de 98,9 % (IC à 95 %, 93,7-100,0).

6.3 Essais de Cervarix^{MC}

6.3a. Protocoles HPV001 et HPV007

Cet ECR a été effectué dans plusieurs sites au Canada, au Brésil et aux É.-U. L'étude d'efficacité initiale a porté sur 1100 femmes qui ont été suivies pendant 27 mois; un sous-ensemble de participantes résidant au Canada et au Brésil (n=776) a fait l'objet d'un suivi de plus de 5,5 années.

Infection persistante : Au cours de la première phase, deux localisations de l'infection ont fait l'objet d'un prélèvement et d'une analyse: région cervicale (examen gynécologique) et cervico-vaginale (auto-prélèvement par les participantes). Les prélèvements cervico-vaginaux permettaient de détecter de façon plus sensible les infections à VPH transitoires tant dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo. On a prélevé uniquement des échantillons cervicaux dans le groupe ayant été suivi pendant une plus longue période.

Infection cervico-vaginale persistante, selon le protocole : Après 27 mois de suivi, aucun cas d'infection persistante n'a été détecté chez les vaccinées et 16 cas (taux de 2,6 pour

100 femmes-années) ont été enregistrés chez les témoins, soit un taux d'efficacité du vaccin de 100 % (IC à 95 %, 76,8-100,0).

Infection cervico-vaginale persistante, ITT : Après 27 mois de suivi, 4 cas d'infection persistante ont été recensés chez les vaccinées (taux de 0,5), alors que 31 cas ont été détectés chez les témoins (taux de 4,0), soit un taux d'efficacité du vaccin de 87,5 % (IC à 95 %, 64,6-95,6).

Infection cervicale persistante, selon le protocole : Après 51 à 53 mois de suivi, 1 cas (0,1/100 femmes-années) d'infection persistante à VPH-16 (qui a duré 6 mois) et 0 cas d'infection à VPH 18 ont été détectés chez les vaccinées, alors que 23 cas (2,5/100 femmes-années) d'infection persistante due aux VPH 16 ou 18 (selon la définition durée de 6 mois) ont été enregistrés dans le groupe témoin, soit un taux d'efficacité du vaccin de 96,0 % (IC à 95 %, 75,2-99,9). L'analyse des infections persistantes qui ont duré au moins 12 mois a montré que le vaccin avait une efficacité de 100 % dans le groupe traité selon le protocole (IC à 95 %, 52,2-100); aucun cas n'a été détecté chez les vaccinées et neuf cas (taux de 1,0) ont été dénombrés chez les témoins. Après 5,5 années de suivi, l'efficacité du vaccin contre l'infection persistante atteignait 100 % (IC à 95 %, 81-100) lorsqu'on utilisait la définition de 6 mois, et aussi de 100 % (IC à 95 %, 54-100) lorsqu'on utilisait la définition de 12 mois.

Infection cervicale persistante, ITT : Deux cas d'infection persistante (selon la définition durée de 6 mois) ont été enregistrés chez les vaccinées (taux de 0,1) alors que 34 cas ont été détectés chez les témoins (taux de 2,7), soit un taux d'efficacité du vaccin de 94,4 % (IC à 95 %, 78,2-99,4). Un cas d'infection persistante d'une durée de 12 mois a été décelé chez les vaccinées (taux de 0,1) alors que 16 infections ont été enregistrées chez les témoins (taux de 1,2), soit un taux d'efficacité du vaccin de 94,0 % (IC à 95 %, 61,1-99,9).

Issues cliniques, selon le protocole : données non fournies.

Issues cliniques, ITT : Après 4,5 années de suivi, 46 cas d'anomalies histologiques associés aux VPH 16, 18 ont été recensés. De ce nombre, seulement deux ont été signalés chez les vaccinées et, dans les deux cas, il s'agissait de LSIL. Les 44 anomalies restantes ont été détectées dans le groupe placebo; huit étaient des CIN 1+ et cinq des CIN 2+. L'efficacité du vaccin bivalent contre les CIN 2+ après 4,5 années de suivi atteignait 100 % (IC à 95 %, -7,7-100). Bien qu'on ne dispose pas de données brutes détaillées après 5,5 années de suivi, l'efficacité du vaccin contre les ASCUS ou des lésions cytologiques plus graves est de 100 % (IC à 95 %, 85-100) et est aussi de 100 % (IC à 95 %, 33-100) contre les CIN 2+. Aucun cas de CIN 2+ n'a été relevé chez les vaccinées alors que sept cas ont été décelés dans le groupe placebo.

Tableau 8 : Taux d'efficacité du vaccin (intervalle de confiance à 95 %) contre l'infection ou la maladie due aux types de VPH contenus dans le vaccin

1. PPV de L1 du VPH 16 ⁴⁵⁻⁴⁷ Femmes de 16 à 23 ans.				
Issue clinique*	18 mois		48 mois	
	Selon le protocole	ITT	Selon le protocole	ITT
Infection persistante à	100 (90-100)	100 (90-100)	94 (88-98)	

VPH 16 d'une durée de ≥ 4 mois				
CIN 2 liée au VPH 16		100 (CI, ND)	100 (33-100)	100 (50-100)
CIN 3 liée au VPH 16		100 (CI, ND)	100 (18-100)	100 (42-100)
2. Gardasil^{MC} Protocole 007⁴⁰⁻⁴¹ Femmes de 16 à 23 ans.				
Issue clinique*	36 mois		60 mois	
	Selon le protocole	ITT	Selon le protocole	ITT
Infection persistante d'une durée de ≥ 4 mois dans des échantillons cervicaux, vaginaux ou génitaux externes	89 (70-97)	88 (72-96)	95,6 (83,3-99,5)	93,5 (82,5-98,3)
CIN 1-3	100 (16-100)	100 (32-100)	100 (<0,0-100)	100 (30,8-100)
Condylome	ND	ND	100 (<0,0-100)	100 (<0,0-100)
Paramètres pour le VPH 6 [¶]	100 (68-100)		100 (75,7-100)	100 (81,9-100)
Paramètres pour le VPH 11	ND		100 (<0,0-100)	100 (<0,0-100)
Paramètres pour le VPH 16	86 (54-97)		96,6 (79,2-99,9)	91,6 (73,3-98,4)
Paramètres pour le VPH 18	89 (21-100)		90,6 (35,6-99,8)	91,6 (43,3-99,8)
3. Gardasil^{MC} Protocole 015⁸ Femmes de 16 à 24 ans.				
Issue clinique*	36 mois			
Lésions vaginales et ano-génitales externes	Selon le protocole	Susceptible sans restriction		
	100 (94-100)	95 (87-99)		
Lésions cervicales	100 (94-100)	98 (92-100)		
4. Gardasil^{MC} Protocole 015^{7, 48} Femmes de 15 à 26 ans.				
Issue clinique*	36 mois			
	Selon le protocole	Susceptible sans restriction		
CIN 2+	98 (86-100)	95 (85-99)		
VPH 16 CIN 2+	97 (84-100)	94 (82-99)		
VPH 18 CIN 2+	100 (61-100)	100 (74-100)		
5. Gardasil^{MC} 4				
Issue clinique*	Durée médiane, non indiquée			
	Selon le protocole			

CIN 2+	100 (92,9-100,0)			
Condylome	98,9 (93,7-100,0)			
6. Cervarix^{MC 22, 42} Femmes de 15 à 25 ans.				
Issue clinique*	18 mois		51-53 mois	
	Selon le protocole	ITT	Selon le protocole	ITT
Infection persistante (cervicale) de ≥ 6 mois	100 (47,0-100)	95,1 (63,5-99,3)	96,0 (75,2-99,9)	94,4 (78,2-99,4)
Infection persistante (cervicale) de ≥ 12 mois			100,0 (52,2-100,0)	94,0 (61,1-99,9)
Infection persistante (cervicale + cervico-vaginale) de ≥ 6 mois	100 (76,8-100)	87,5 (64,6-95,6)		
CIN 2+				100 (-7,7-100)
Tout type de VPH à risque élevé, CIN 2+				67,1 (-31,9-94,3)
CIN 2+ indépendamment du statut à l'égard de l'ADN du VPH				73,3 (-1,0-95,2)

* À moins d'indication contraire, toutes les issues cliniques concernent les génotypes du VPH inclus dans le vaccin.

[¶] Les paramètres pour chaque génotype renvoient à l'infection persistante et aux issues cliniques.

7. Effet du vaccin sur la transmission de génotypes de VPH spécifiques et apparentés

Gardasil^{MC} induit des anticorps croisés contre les PPV des types 31, 45, 52 et 58 du VPH à une concentration inférieure de 1,5 à 2 logs à celle des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques du vaccin⁵. Aucune donnée des essais de Gardasil^{MC} portant sur l'efficacité du vaccin contre ces génotypes de VPH ni contre tous les génotypes de VPH dans une population susceptible n'a été publiée.

Les essais du vaccin Cervarix^{MC} ont porté sur l'efficacité du vaccin contre des infections transitoires par 14 types de VPH à risque élevé et 11 génotypes de VPH à faible risque oncogène. On a observé que le vaccin offrait une protection importante contre l'infection par le type 45 (efficacité de 94,2 % (IC à 95 %, 63,3-99,9); 17 cas dans le groupe témoin et 1 cas chez les vaccinées), une protection modeste contre le VPH 31 (efficacité de 54,5 %, IC à 95 %, 11,5-77,7), mais aucune protection contre d'autres génotypes de VPH. L'efficacité contre les CIN 2+ causées par tout type de VPH à HR après 5,5 années était de 68 % (IC à 95 %, 7-91)⁴⁹.

8. Efficacité à court et à long terme dans la population (impact sur la réduction du fardeau de la maladie, y compris l'immunité collective)

D'importantes études de phase III^{7, 8} et d'études en population^{54, 55} sont actuellement en cours et visent à examiner cette question. On dispose de données de suivi sur trois ans pour Gardasil^{MC}^{7, 8}. Les résultats suivants portent sur tous les sujets classés dans le groupe devant recevoir trois doses du vaccin, peu importe leur positivité à l'égard du VPH au départ et les violations du protocole survenues durant l'essai. Ces données fournissent ainsi la meilleure estimation de l'efficacité du vaccin chez les femmes de 15 à 26 ans qui ont eu quatre partenaires sexuels ou moins durant leur vie.

Protocole 013

Issues cliniques, population générale à l'étude en intention de traiter : L'efficacité du vaccin contre toutes les lésions vaginales et ano-génitales externes liées aux génotypes vaccinaux était de 73 % (IC à 95 %, 58-83) et l'efficacité contre ces mêmes lésions associées à tout type de VPH était de 34 % (IC à 95 %, 15-49).

L'efficacité du vaccin contre les lésions cervicales associées aux génotypes vaccinaux s'élevait à 55 % (IC à 95 %, 40-66) et contre les lésions cervicales dues à tous les génotypes de VPH à 20 % (8-31).

Protocole 015

Issues cliniques, population générale à l'étude en intention de traiter : L'efficacité du vaccin contre les CIN 2+ liées aux génotypes vaccinaux était de 44 % (IC à 95 %, 26-58) et l'efficacité contre ces mêmes lésions associées à tout type de VPH était de 17 % (IC à 95 %, 1-31).

Le tableau 9 présente un résumé des résultats concernant l'efficacité des vaccins dans les essais de Gardasil^{MC} et de Cervarix^{MC} jusqu'à maintenant.

Tableau 9: Efficacité des vaccins Cervarix^{MC} et Gardasil^{MC} chez une population naïve au VPH et une population générale

		Population susceptible*	Population générale de l'essai*
CIN 2+ liées aux génotypes vaccinaux	Cervarix ^{MC}	100 % ⁴⁹	
	Gardasil ^{MC}	98 % ⁷	44-55 % ^{7, 8}
CIN 2+ liées à tous les génotypes de VPH	Cervarix ^{MC}	68 % ⁴⁸	
	Gardasil ^{MC}		17-20 % ^{7, 8}

* Sujets qui sont séronégatifs pour le VPH 16 et 18 et négatifs à la PCR le premier jour et ont reçu une dose ou plus du vaccin.

* Inclut tous les sujets classés dans le groupe vacciné ou dans le groupe placebo, y compris ceux qui sont positifs au départ pour les VPH 16 et 18.

9. Innocuité et effets indésirables des vaccins

Profil d'effets indésirables pour Gardasil^{MC} : Les réactions au point d'injection étaient 6 à 8 % plus fréquentes dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo. La proportion d'événements indésirables était plus forte après la première dose qu'après la deuxième ou la troisième⁶. Les effets indésirables généraux tels que les céphalées ou la fatigue ont été signalés par un pourcentage similaire de sujets dans les groupes vacciné et placebo. Des effets indésirables graves survenant dans les 15 jours suivant la vaccination ont été signalés chez 102 des 21 464 sujets qui ont participé aux essais de Gardasil^{MC}. Les effets les plus fréquents étaient la céphalée (0,03 % vaccin contre 0,02 % placebo), la gastro-entérite (0,03 % vaccin contre 0,01 % placebo), l'appendicite (0,02 % vaccin contre 0,01 % placebo), et les atteintes inflammatoires pelviennes (0,02 % vaccin contre 0,01 % placebo). En outre, un cas de bronchospasme et deux cas d'asthme ont été enregistrés dans le groupe vacciné. Aucune indication du moment de survenue de ces effets après la vaccination ni de leur gravité n'est fournie. Une nouvelle maladie pouvant révéler un trouble auto-immun général après l'admission dans les essais a été signalée par 0,076 % des vaccinées (n=9) et 0,031 % (n=3) des témoins. On retrouvait notamment chez les vaccinés un cas d'arthrite juvénile, deux cas de polyarthrite rhumatoïde et six cas d'autres types d'arthrite (générale ou réactionnelle). Un cas de lupus et deux cas d'arthrite générale ont été détectés dans le groupe placebo.

Tableau 10 : Effets indésirables courants signalés dans les essais de vaccins et la monographie de produit

N	Fièvre %	Réaction au point d'injection %	Douleur au point d'injection %	Événement effet général %	Céphalée %	Fatigue %
1. PPV de L1 du VPH 16⁴⁵ : 40 µg de VPH 16 recombinant dérivé de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> – alun						
1194 (Vaccin)			86	42		
1198 (Placebo)			82	44		
2. Gardasil^{MC} 37 : 20/40/40/20 – alun; Placebo, le groupe 1 a reçu 225 µg d'alun et le groupe 2 a reçu 450 µg d'alun						
275 (Vaccin)	11	86	85	69	40	6
135 (Placebo 1)	10	75	73	71	36	7
140 (Placebo 2)	11	80	79	68	39	6
3. Gardasil^{MC} 5 : 20/40/40/20 – alun; aucun groupe placebo						
501 (filles 10-15 ans)	13	81	79	31		
500 (garçons 10-15 ans)	14	74	71	27		
497 (femmes 16-23 ans)	7	88	86	32		
4. Gardasil^{MC} 5 : Données selon le sexe; placebo- les données pour le placebo avec ou sans aluminium ont été combinées.						
5088 (Vaccin, F)	13,0		83,9		28,2	
3790 (Placebo, F)	11,2				28,4	
1072 (Vaccin, M)	12,1		69,3		17,9	

274 (Placebo, M)	7,4				15,6	
5. Cervarix^{MC} 22 : Système d'expression en baculovirus, 20/20 AS04; placebo, 500 µg d'hydroxyde d'aluminium						
531 (Vaccin)	17	94*	93*	86	62	58
538 (Placebo)	14	88	87	86	61	54

*Indique une différence sur le plan statistique dans la survenue d'effets indésirables par rapport au groupe témoin.

On a recensé 17 décès chez les 21 464 participants (dix dans le groupe vacciné et sept dans le groupe placebo). Aucun ne semblait être lié au vaccin⁴.

Tableau 11 : Causes de décès chez les participants aux essais de Gardasil^{MC} (n=21 464)

	Gardasil ^{MC}	Placebo
Collision de véhicules à moteur	4	3
Surdosage/suicide	1	2
Embolie pulmonaire/TVP	1	1
Septicémie	2	0
Cancer du pancréas	1	0
Arythmie	1	0
Asphyxie	0	1
Total	10	7

Profil d'effets indésirables de Cervarix^{MC} : On ne connaît le profil des effets indésirables de Cervarix^{MC} que pour les essais de phase II ^{22, 42}. Le premier compte rendu publié de l'essai fait état d'un taux 6 % plus élevé de réactions au point d'injection dans le groupe vacciné mais ne relève aucune différence dans la fréquence des réactions générales entre le groupe vacciné et le groupe placebo (alun)²². En tout, 41 effets indésirables graves ont été signalés, dont 54 % sont survenus dans le groupe vacciné. Aucun de ces effets n'était attribuable au vaccin. Les détails concernant les effets indésirables graves n'ont pas été fournis dans la publication. Le deuxième compte rendu publié signale une fréquence autodéclarée plus faible d'effets indésirables dans le groupe vacciné (14 % contre 22 % dans le groupe placebo)⁴². La fréquence d'apparition d'une nouvelle maladie chronique s'établissait à 3 % chez les vaccinés et à 5 % dans le groupe placebo. La fréquence des effets indésirables graves signalés s'élevait à 5,6 % et à 5,1 %, respectivement, chez les vaccinés et les sujets placebo; aucun de ces effets ne semblait être attribuable au vaccin.

Expérience de vaccination durant la grossesse : Gardasil^{MC} n'est pas approuvé pour les femmes enceintes. Si les femmes tombent enceintes durant la série vaccinale, il est recommandé de reporter l'administration des doses restantes après l'accouchement. Les essais cliniques de Gardasil^{MC} fournissent des données sur les cas de femmes qui sont devenues enceintes avant d'avoir terminé la série vaccinale. Une grossesse a été signalée chez 1901 femmes (944 dans le groupe vacciné et 957 dans le groupe témoin). Dans l'ensemble, le taux de complications liées à la grossesse était similaire dans les deux groupes (4,2 % et 4,3 %). Le nombre d'enfants présentant des anomalies congénitales était similaire chez les mères dans les deux groupes (13 dans le groupe vacciné et 12 dans le groupe témoin). Toutefois, dans le sous-groupe des naissances survenues dans les 30 jours suivant la vaccination, on a observé cinq cas d'anomalies congénitales dans le groupe ayant reçu Gardasil^{MC} comparativement à zéro dans le groupe témoin⁴. Ces anomalies

congénitales ont été examinées par un comité externe formé de spécialistes en tératologie qui ne connaissaient pas les modalités de l'essai⁵⁶. Le comité a jugé unanimement qu'il était fort peu probable que les anomalies congénitales soient associées à l'administration de Gardasil^{MC}.

On ne dispose pas encore de données empiriques sur la vaccination durant la grossesse au moyen de Cervarix^{MC}.

V. Analyse

L'infection par les types 16 et 18 du VPH est responsable d'un nombre important de cancers des régions ano-génitales et du cou et de la tête. Environ 70 % des cancers du col utérin attribuables à une infection par les types 16 et 18 pourraient être prévenus par le vaccin actuellement homologué (Gardasil^{MC}) et par un second vaccin (Cervarix^{MC}) qui fait actuellement l'objet d'un processus d'examen réglementaire. Gardasil^{MC} assure une protection contre environ 90 % des verrues génitales.

La comparaison de la performance immunologique de ces vaccins est limitée par l'absence de tests standard pour mesurer les anticorps anti-VPH et par l'absence d'un marqueur de la séroprotection à l'égard des VPH. Merck Frosst Canada et GlaxoSmithKline Inc. ont mis au point et validé leurs propres tests pour évaluer la performance de leur vaccin. Comme il n'existe pas de corrélat valide pour la séroprotection, les titres d'anticorps après la vaccination ont été comparés dans chaque essai avec ceux induits par l'infection naturelle. Cependant, les comparaisons entre les études des anticorps induits par les vaccins des deux fabricants ne sont pas valides. GSK entreprend un ECR comparant les deux vaccins dans le cadre duquel on devrait pouvoir faire des comparaisons des résultats (réponse immunitaire et peut-être l'efficacité) associés aux deux produits.

Les deux vaccins sont très immunogènes et produisent une réponse immunitaire après sept mois, qui est beaucoup plus forte qu'après une infection naturelle. Les titres d'anticorps diminuent jusqu'après 18 mois puis se stabilisent. On dispose de données sur un suivi de 5 ans des personnes ayant reçu Gardasil^{MC}. Les titres d'anticorps dirigés contre les types 16 et 11 du VPH demeuraient à des niveaux supérieurs à ceux induits par l'infection naturelle, alors que les titres dirigés contre les types 6 et 18 restaient environ aux mêmes niveaux que ceux associés à l'infection naturelle. Après 24 mois de suivi, plus de 96 % des sujets étaient séropositifs pour les trois antigènes et 68 % étaient séropositifs pour le quatrième antigène (VPH 18). On a accès à des données sur un suivi de cinq ans et demi des personnes ayant reçu Cervarix^{MC}. Les titres d'anticorps induits par Cervarix^{MC} suivent la même courbe que ceux décrits pour Gardasil^{MC}, mais on notait deux différences. Le plateau atteint après 18 mois demeurait à un niveau beaucoup plus élevé que celui associé à l'infection naturelle. Après un suivi de 5,5 années, plus de 98 % des sujets étaient toujours séropositifs pour les deux antigènes oncogènes du VPH.

On dispose de données sur l'issue clinique pour la même période; il s'agit de données de phase III pour Gardasil^{MC} mais seulement de données de phase II pour Cervarix^{MC}. Dans la population traitée suivant le protocole, les deux vaccins prévenaient très efficacement (95 %) les infections persistantes dues aux génotypes de VPH contenus dans le vaccin et avaient une efficacité de 98 % (Gardasil^{MC}) et de 100 % (Cervarix^{MC}) contre les lésions précancéreuses (CIN 2+). Gardasil^{MC} prévenait également 99 % des verrues génitales. Dans l'essai de Cervarix^{MC}, une protection croisée significative a été enregistrée contre l'infection par le type 45 du VPH (efficacité de 94 %) et, dans une moindre mesure, contre le type 31 du VPH (efficacité de 54 %). Cet effet n'a pas encore été démontré dans le cas de Gardasil^{MC}. On estime que les types -45 et -31 sont responsables de 7,2 à 9,6 % des cancers du col utérin¹³.

On a accès à des données sur l'efficacité de Gardasil^{MC} chez les femmes de 15 à 26 ans. Comme il n'y a pas de processus de présélection ni d'exclusion des femmes qui sont positives pour les génotypes vaccinaux au départ, l'efficacité du vaccin contre les pathologies cervicales associées aux génotypes vaccinaux (44-55%) ou tous les génotypes de VPH (17-20 %) est très faible. Cela confirme plusieurs constats : Gardasil^{MC} devrait être utilisé comme vaccin prophylactique et devrait donc être offert aux femmes avant qu'elles ne risquent de contracter une infection à VPH, et les femmes vaccinées doivent continuer de participer aux programmes de dépistage au moyen du test de Pap.

Les deux vaccins ont un bon profil d'innocuité, mais les données tirées des essais de Cervarix^{MC} sont moins nombreuses. La fréquence des réactions locales aux deux vaccins est élevée, mais pas beaucoup plus élevée (6-8 %) que celle observée dans un groupe qui a reçu un placebo contenant de l'alun.

Même si les connaissances sur les vaccins contre le VPH et l'immunologie du VPH évoluent rapidement, il manque encore un certain nombre d'informations. Ces lacunes ont été décrites dans le compte rendu de l'atelier de recherche sur le vaccin contre le VPH qui a eu lieu en 2005 (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/32s1/index_f.html). Nous aimerions signaler certaines des informations importantes manquantes :

- La présence d'anticorps sériques contre les VPH dans les modèles animaux confère une protection contre l'infection à VPH au niveau des muqueuses. En outre, des anticorps anti-VPH ont également été détectés dans les sécrétions cervicales et vaginales. Toutefois, vu que l'infection à VPH est de nature épithéliale, on ignore si les anticorps sériques assureront une protection ailleurs que dans les muqueuses, notamment au niveau de l'anus, du pénis et de la vulve.
- Il faut définir le titre d'anticorps sérique qui est associé à la séroprotection. Bien qu'une étude de cohorte ait montré que le faible taux de réponse immunitaire résultant de l'infection naturelle suffit à prévenir la réinfection par les mêmes génotypes de VPH²⁷, d'autres études ont mis en évidence la production de plusieurs anticorps différents en réponse à l'infection ou à la maladie, dont le cancer. Ainsi, le type et le titre d'anticorps nécessaires pour assurer une protection doivent être précisés.
- Pour prévenir l'infection au niveau de l'épithélium ou de la muqueuse cervicale, un titre minimal d'anticorps sériques devra être maintenu dans le temps. On ignore pour le moment quel est le niveau requis pour conserver cette protection. La série vaccinale initiale assurera-t-elle une protection pendant toute la durée de l'exposition? La protection sera-t-elle maintenue par l'exposition aux virus sauvages, ou des doses de rappel du vaccin devront-elles être administrées?
- Parmi les autres données d'essai qui n'ont pas été publiées mais qui seraient utiles, citons : la gamme de réponses (titres d'anticorps) produites après la vaccination, le pourcentage de faibles répondeurs et les prédicteurs d'une réponse faible; des données sur les échecs vaccinaux; et les résultats chez les femmes qui ont reçu moins que les trois doses du vaccin contre le VPH.

En conclusion, tant Gardasil^{MC} que Cervarix^{MC} sont des vaccins efficaces et sûrs qui confèrent une protection contre les génotypes 16 et 18 à risque élevé du VPH, lesquels sont responsables d'environ 70 % des cas de cancer du col utérin dans le monde. Les essais de phase III de Gardasil^{MC} ont démontré l'efficacité du vaccin contre les lésions vaginales et vulvaires de haut grade. Gardasil^{MC} assure également une protection contre deux génotypes de VPH qui sont à l'origine d'environ 90 % des verrues génitales. Les données limitées publiées sur Cervarix^{MC} ont

mis en lumière deux différences par rapport à Gardasil^{MC} : une réponse immunitaire plus robuste à 5,5 ans de suivi et une protection croisée contre deux autres génotypes oncogènes responsables d'un autre 7 à 10 % des cancers du col utérin. Vu que les deux vaccins contiennent des antigènes pseudoparticules virales identiques contre les VPH oncogènes, un suivi de longue durée aidera à discerner l'importance de ces différences.

VI. Remerciements

Nous tenons à souligner le travail des personnes suivantes qui ont fourni de l'information ou révisé le manuscrit :

M^{me} Joy DasGupta, gestionnaire, Affaires médicales (vaccins), Division médicale, GlaxoSmithKline Inc.

D^r James Mansi, directeur, Affaires scientifiques, Merck Frosst Canada Ltée

D^{re} Lauri Markowitz, chef, Epidemiology Research Team, Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention

D^{re} Joan Murphy, professeure agrégée, Université de Toronto, chef, Division of Gynecology Oncology, Princess Margaret Hospital & UHN

D^r Robert Stirling, directeur, Programme canadien d'épidémiologie de terrain

D^r Nazli Topors, directeur du développement scientifique, GlaxoSmithKline Inc.

Le Comité consultatif national de l'immunisation

VII. Bibliographie

1. Dobson S, Deeks S, Money D, et le groupe de travail du CCNI. Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2007; 33(DCC-2):1-31.
2. Erickson LJ, De Wals P, and Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005; 23(19): 2470-2476.
3. Bosch F.X., ed. Et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. August 2006. Volume 24, Supplement 3.
4. Gardasil^{MC}, Monographie de produit. N° de contrôle : 102682. Merck Frosst Canada Ltée. 10 juillet 2006.
5. 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): 2135-2145.
6. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents. A randomized controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26(3):201-209.
7. Future II Study Group, Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(19): 1915-1927.
8. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(19): 1928-1943.
9. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine*. Aug 21 2006;24 Suppl 3:S106-113.

10. Wiley DJ, Harper DM, Elashoff D, et al. How condom use, number of receptive anal intercourse partners and history of external genital warts predict risk for external anal warts. *International Journal of STD and AIDS*. 2005; 16:203-211.
11. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24(S3):42-51.
12. Munoz N, Castellsague X, Berrington de Gonzalez A, and Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24(S3):1-10.
13. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, and Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006; 24(S3):26-34.
14. Hammarsted L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Onelov (Dahlgren) L, Joneberg Jea. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer*. 2006;119:2620-2623.
15. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. Aug 21 2006;24 Suppl 3:S11-25.
16. Cogliano V, Grosse y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncology*. 2005; 6:552-553.
17. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. Apr 5 2003;361(9364):1159-1167.
18. Castle PE, Giuliano AR. Chapter4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients-assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003; 31:29-34.
19. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. Aug 21 2006;24 Suppl 3:S35-41.
20. Reinis M. Technology evaluation: HPV vaccine (quadrivalent), Aventis Pasteur MSD/CSL. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. 2004; 6(2):206-211.
21. Shank-Retzlaff ML, Zhao Q, Anderson C, Hamm M, High K, Nguyen M et al. Evaluation of the thermal stability of Gardasil®. *Human Vaccines*. July/August 2006; 2:4, 147-154.
22. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. Nov 13-19 2004;364(9447):1757-1765.
23. Inglis S, Shaw A, Koenig S. Chapter 11: HPV vaccines: Commercial Research & Development. *Vaccine*. Aug 21 2006;24 Suppl 3:S99-S105.
24. Baldrick P. Richardson D. Elliott G. Wheeler AW. Safety evaluation of monophosphoryl lipid A (MPL): immunostimulatory adjuvant. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*. 2002; Vol. 35(3):398-413.
25. Garcon N, Mechelen MV, and Wettendorff M. Development and evaluation of AS04, a novel and improved adjuvant system containing MPL and aluminum salt. *Immunopotentiators in Modern Vaccines*. London, UK: Elsevier Academic Press; 2006:161-178.
26. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006; 24S1:16-22.
27. Ho GYF, Studentsov YY, Hall CB, et al. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *Journal of Infectious Diseases*. 2002; 186:737-42.
28. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2000; 181:1911-9.

29. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminum salt combination (AS04) compared to aluminum salt only. *Vaccine*. 2006; 24:5937-5949.
30. Nonnenmacher B, Hubbert NL, Kirnbauer R, et al. Serologic response to human papillomavirus type 16 (HPV-16) virus-like particles in HPV-16 DNA-positive invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia grade III patients and controls from Colombia and Spain. *Journal of Infectious Diseases*. 1995; 172:19-24.
31. Wikstrom A, van Doornum GJJ, Quint WGV, Schiller JT, and Dillner J. Identification of human papillomavirus seroconversions. *Journal of General Virology*. 1995; 76: 529-539.
32. Sanchez S, Troncoso G, Ferreiros CM, Criado MT. Evaluation of cross-reactive antigens as determinants of cross-bactericidal activity in pathogenic and commensal *Neisseria*. *Vaccine*. May 14 2001;19(25-26):3390-3398.
33. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, et al. A phase 1 study of a recombinant virus like particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *Journal of Infectious Diseases*. 2001; 183(10):1485-93.
34. Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WGV, Wheeler CM and Ferguson M. Chapter 23: International standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays- an update. *Vaccine*. 2006; 24(S3):193-200.
35. Dias D, Van doren J, Schlottmann S, al. E. Optimization and validation of a multiplexed luminex assay to quantify antibodies to neutralizing epitopes on human papillomaviruses 6, 11, 16, and 18. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2005;12:959-969.
36. Dessey F, Giannini S, Bougelet C, Wettendorff M. Assessing the immune response induced by the HPV-16/18 L1 VLP ASO4 vaccine: a correlation of testing methodologies. Accessed May 14, 2007.
37. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006; 24(27-28): 5571-5583.
38. Fife KH, CM Wheeler, LA Koutsky, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine*. 2004; 22(21-22): 2943-2952.
39. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particle. *Journal of the National Cancer Institute*. 6 August 2003; 95(15): 1128-1137.
40. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*. 2005;6:271-78.
41. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*. 2006; 95(11): 1459-1466.
42. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet*. 2006; 367(9518): 1247-55.
43. Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine*. 2006; 24(S3):114-121.
44. Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine*. 2004; 22(21-22): 2936-2942.
45. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(21): 1645-1651.

46. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 107(1):18-27.
47. MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: Study of pilot manufacturing lot of HPV 16 virus-like particle (VLP) vaccine in the prevention of HPV 16 infection in 16- to 23-year old females (Protocol 005), 08-Mar-2005.
48. Skjeldestad FE, Future II Steering Committee. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine (Gardasil™) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 risk. Presented at: Infectious Disease Society of America 43rd Annual Meeting; 2005; San Francisco, Calif.
49. Gall SA, Teixeira J, Wheeler CM, et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP ASO4 candidate vaccine. Presented at: 2007 AACR Annual Meeting, Los Angeles, April 17, 2007. Abstract number 4900.
50. Dubin G for the HPV Vaccine Adolescent Study Investigators, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium. Enhanced immunogenicity of a candidate human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 virus-like particle vaccine (VLP) with novel ASO4 adjuvant in pre-teens/adolescents. Abstract No: 4042. Poster presented at ICAAC 2005. GSK.2005.
51. Schwarz TF, Dubin GO, HPV Vaccine Study Investigators for Adult Women, GlaxoSmithKline Biologicals. An ASO4-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2006; 24(18S):1008.
52. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004; 23: 569-578.
53. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. May 28 2004;53(RR-6):1-40.
54. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: marching towards outcomes and guarding against guessing. *International Journal of STD & AIDS*. 2006; 17(8): 517-521.
55. Lehtinen M, Idanpaan-Heikkila I, Lunnas T, et al. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. *International Journal of STD & AIDS*. 2006; 17(4): 237-246.
56. Advisory Committee on Immunization Practices. June 29-30, 2006. Record of the Proceedings. 'Human Papillomavirus Vaccine' pp5-6. <http://www.cdc.gov/nip/acip/minutes/acip-min-jun06.pdf>. Consulté le 12 avril 2007.