

CCDR  RMTTC

15 February 2007 • Volume 33 • ACS-2

le 15 février 2007 • Volume 33 • DCC-2

ISSN 1188-4169

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)*†
STATEMENT ON HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

Introduction

Over 100 human papillomavirus (HPV) types have been described. These are virus particles consisting of circular DNA molecules wrapped in a protein shell. The shell is made up of two protein molecules, L1 and L2. These viruses infect differentiating epithelial cells of skin or mucosae. At least 40 HPV types are able to infect the genital tract. Studies over the past 15 years have

***Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. S. Deeks (Executive Secretary), Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M.-N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), E. Holmes (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. D. Money (SOGC), Dr. P. Orr (AMMI Canada), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. J. Smith (CDC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE).

Ex-Officio Representatives: Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. J.W. Anderson (DND).

†This statement was prepared by Simon Dobson, Shelley Deeks and Deborah Money. NACI gratefully acknowledges the work of Robert Lerch, Maritia Gully and Jay Onysko for their contribution to the development of the statement.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*†
DÉCLARATION SUR LE VACCIN CONTRE LE VIRUS
DU PAPILLOME HUMAIN****Préambule**

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

Introduction

Plus de 100 types de virus du papillome humain (VPH) ont été décrits. Il s'agit de virions consistant en molécules circulaires d'ADN enveloppées dans une capsule protéinique. Cette capsule est constituée de deux molécules protéiniques, L1 et L2. Ces virus infectent des cellules épithéliales en différenciation de la peau ou des muqueuses. Au moins 40 types de VPH sont capables d'infecter le tractus génital. Des études menées

***Membres :** D^{re} M. Naus (présidente), D^{re} S. Deeks (secrétaire administrative), D^r S. Dobson, D^r B. Duval, D^r J. Embree, M^{me} A. Hanrahan, D^r J. Langley, D^r K. Laupland, D^r A. McGeer, D^r S. McNeil, D^r M.-N. Primeau, D^r B. Tan, D^r B. Warshawsky.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^r J. Carsley (ACPS), E. Holmes (CNCI), D^r B. Larke (CMHC), D^r B. Law (CCEC), D^r D. Money (SOGC), D^r P. Orr (SCMI Canada), D^r S. Rechner (SCMI), D^r M. Salvadori (SCP), D^r J. Smith (CDC), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r D. Scheifele (CAIRE).

Membres d'office : D^r H. Rode (DPBTG), D^r M. Lem (DGSPNI), D^r J.W. Anderson (MDN).

†Cette déclaration a été préparée par Simon Dobson, Shelley Deeks et Deborah Money. Le CCNI tient à souligner le travail de Robert Lerch, Maritia Gully et Jay Onysko, qui ont contribué à l'élaboration de cette déclaration.

revealed that almost all cervical cancers can be traced to infection with oncogenic HPV types, including types 16 and 18. These types are referred to as high risk (HR) because of their link to cervical cancer. The key role of HPV infection in the etiology of cervical cancer provides an opportunity to control this cancer through immunization against the most common HR HPV types.

In addition to the HR types, there are other HPV types, in particular 6 and 11, that are low risk (LR) for causing cancer, but cause the majority of genital warts; these are referred to as LR types. A quadrivalent HPV vaccine against types 6, 11, 16 and 18 (Gardasil™, manufactured by Merck Frosst Canada Ltd.) has recently been approved for use in Canada.

This National Advisory Committee on Immunization (NACI) statement will concentrate on specific elements of the analytic framework for immunization programs in Canada developed by Erickson et al.⁽¹⁾, in particular, burden of disease and vaccine characteristics. The statement will make recommendations about the use of HPV vaccine. It will also comment upon important research gaps for the optimal use of this vaccine in Canada. Other elements of the framework, such as cost-effectiveness, acceptability of vaccine programs and feasibility, will be addressed by the Canadian Immunization Committee.

Natural history of HPV infection

HPV is capable of causing benign and cancerous anogenital disease as well as benign and malignant head and neck lesions. HPV infections are transmitted sexually by direct epithelial (skin or mucosa) to epithelial contact and vertically to an infant exposed to the virus in the maternal genital tract; as well, transmission from oral mucosal contact in head and neck infections is likely.

Cervical dysplasia and cancer are the potential consequences of genital infection with HR oncogenic HPV subtypes. HPV 16 and 18 contribute to 70% of cervical cancer⁽²⁾, and these and other subtypes can result in infection of the cervical cells, primarily at the transformation zone between stratified squamous epithelium and endocervical columnar cells. To manifest the oncogenic potential, the viral genome integrates itself into the host cell genome and then develops a persistent infection. This infection must persist for years to permit progression to cancer. In the setting of cervical dysplasia or cancer development the mucosal immune function is likely impaired, with a decreased ability of the T cell helpers (Th1) to clear the HPV.

A key carcinogenic process is production of the E7 protein by the virus (one of its early proteins), which interferes with the host pRB (retinoblastoma protein) tumour-suppressor protein. This is one of the mechanisms that allows for disordered cell replication. The E6 protein of the virus is capable of destroying the p53 protein of the host cell, which prevents the cell from blocking accumulation of genetic mutations during replication, usually through apoptosis.

Cervical cancer appears to develop in a progressive fashion; usually mild dysplastic changes evolve into severe dysplastic changes and ultimately into *in situ* carcinoma and, if untreated, invasive squamous cell carcinoma. The ability of Papanicolaou (Pap) smear screening to detect cervical dysplastic changes prior to the development of carcinoma has led to dramatic reductions in invasive cancer in the developed world. Even with effective vaccine

au cours des 15 dernières années ont révélé que presque tous les cancers du col utérin peuvent être attribués à une infection par des types de VPH oncogènes, dont les types 16 et 18. Ces types sont désignés comme à risque élevé (RE) à cause de leur lien avec le cancer du col utérin. Comme l'infection par le VPH joue un rôle clé dans l'étiologie du cancer du col utérin, il est possible de lutter contre cette forme de cancer en immunisant les personnes contre les types les plus courants de VPH à RE.

Outre les types à RE, il existe d'autres types de VPH, notamment les types 6 et 11, qui présentent un faible risque (FB) de cancer, mais qui sont la cause de la majorité des verrues génitales; ces deux types sont considérés comme à RF. L'usage d'un vaccin anti-VPH quadrivalent contre les types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil^{MC}, fabriqué par Merck Frosst Canada Ltée) a récemment été approuvé au Canada.

La présente déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) se concentrera sur des éléments spécifiques du cadre analytique des programmes d'immunisation au Canada élaboré par Erickson et coll.⁽¹⁾ et tout particulièrement le fardeau de la maladie et les caractéristiques du vaccin. La déclaration contiendra des recommandations au sujet de l'utilisation du vaccin anti-VPH. Elle renfermera également des commentaires concernant les importantes lacunes de la recherche sur l'utilisation optimale de ce vaccin au Canada. D'autres éléments du cadre, tels la rentabilité, l'acceptabilité des programmes d'immunisation et la faisabilité, seront abordés par le Comité canadien sur l'immunisation.

Histoire naturelle de l'infection à VPH

Le VPH est capable de causer une affection anogénitale bénigne et maligne ainsi que des lésions bénignes et malignes à la tête et au cou. Les infections à VPH sont transmises sexuellement par contact épithélial direct (peau ou muqueuse) et verticalement par exposition d'un bébé au virus dans le tractus génital maternel; de plus, la transmission par contact avec la muqueuse buccale est probable dans les infections de la tête et du cou.

La dysplasie et le cancer du col de l'utérus sont des conséquences possibles de l'infection génitale par des sous-types oncogènes de VPH à RE. Les VPH 16 et 18 sont à l'origine de 70 % des cas de cancer du col de l'utérus⁽²⁾, et ces types et autres sous-types peuvent provoquer une infection des cellules du col utérin, principalement dans la zone de transformation entre l'épithélium pavimenteux stratifié et les cellules cylindriques endocervicales. Pour réaliser son potentiel oncogène, le génome viral s'intègre dans le génome de la cellule hôte et produit ensuite une infection persistante. Cette infection doit persister durant des années pour permettre la progression vers le cancer. Lors de l'établissement de la dysplasie du col utérin ou du développement du cancer, la fonction immunitaire de la muqueuse est probablement compromise et la capacité d'élimination du VPH par les lymphocytes T auxiliaires (Th1) est diminuée.

Un des processus cancérogènes clés est la production de la protéine E7 par le virus (une de ses protéines précoces), qui entrave la production de la protéine suppresseur de tumeur pRB (protéine du rétinoblastome) de l'hôte. C'est l'un des mécanismes qui permettent la réplication anarchique des cellules. La protéine E6 du virus est capable de détruire la protéine p53 de la cellule hôte, empêchant la cellule de bloquer, habituellement par l'apoptose, l'accumulation de mutations génétiques durant la réplication.

Le cancer du col utérin semble se développer progressivement; habituellement, de légers changements dysplasiques se transforment en profonds changements dysplasiques et, ultimement, en carcinome *in situ* et, en l'absence de traitement, en carcinome épidermoïde infiltrant. La capacité de détection, par le test de Papanicolaou (Pap), des changements dysplasiques du col utérin avant le développement du carcinome est à l'origine des réductions spectaculaires des cancers infiltrants dans le monde

programs, until close to 100% coverage can be achieved for all oncogenic HPV types this ability to detect pre-invasive disease will remain critically important. It is of note that most immunologically competent women who are infected with oncogenic HPV will clear the infection without its progression to cervical carcinoma.

HPV has also been implicated in the much more rare cancers of the penis, anus, vulva and vagina, in which mechanisms of oncogenicity are presumed to be similar to those of the cervix, but the rapidly replicating nature of the cervical transformation zone appears to make this area more susceptible to its oncogenic influences. In addition, although squamous cell cancers of the mouth and oropharynx are rare, 35.6% (range 11% to 100%) of oropharyngeal, 23.5% (range 4% to 80%) of oral and 24% (range 0% to 100%) of laryngeal cancers have been associated with HPV⁽³⁾.

HPV infection, primarily due to types 6 and 11, can also result in anogenital warts. Genital warts are typically warty projections that can occur anywhere in the genital skin surface but primarily on the vulva, penis and perianal skin. They are usually self-limited lesions in immunocompetent individuals, resolving typically in 12 to 24 months. It is estimated that HPV 6 and 11 cause 90% of genital warts⁽⁴⁾. The virus enters the epithelium, usually through a break, and then infects and replicates in basal and parabasal cells. In this circumstance the virus is established as an episome in the human cell's nucleus. As these cells mature, translation of viral genome occurs with assistance from the host cell machinery; translation of early and then late genes occurs. This ultimately results in the creation of progeny virus, which are then shed at the epithelial surface. During the process there is over-replication of epithelial cells, and this can result in the heaped-up manifestations of genital warts.

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a rare condition, given the relatively ubiquitous nature of HPV in the female genital tract. It is characterized by recurrent warts or papillomas in the upper respiratory tract, particularly the larynx. Almost all cases of RRP are linked to HPV 6 and 11^(5,6). On the basis of the age of onset, RRP is divided into juvenile onset, believed to be acquired from the mother at delivery, and adult forms⁽⁵⁾. The juvenile form, generally defined as onset before 18 years, is better characterized than the adult form. Malignant transformation occurs in 3% to 5% of RRP patients and is associated with the presence of HPV types 16 and 18^(7,8). RRP can result in substantive morbidity as the papillomas can enlarge and result in respiratory compromise. This is managed by repeat laryngoscopy and bronchoscopy for wart removal / debulking every 2 to 3 months, or as often as weekly in times of rapid papilloma growth^(7,9). The clinical course is quite variable, requiring a median of 13 lifetime surgeries to remove warts and maintain an open airway⁽⁹⁾. There is currently no curative treatment, but most people will ultimately clear these papillomas following recurrent debulking. There are likely many people with minor manifestations that never come to medical attention.

Pathophysiology of cervical cancer

Cervical cancer is a malignancy of the cells lining the surface of the cervix. The cervix is lined with two main types of cell: squamous and glandular mucus-secreting cells. The junction

industrialisé. Même en mettant en œuvre des programmes de vaccination efficaces, jusqu'à ce qu'une couverture vaccinale de près de 100 % puisse être atteinte pour tous les types de VPH oncogènes, cette capacité de détection de la maladie préinvasive conservera une importance critique. Il convient de noter que les femmes les plus immunologiquement compétentes qui sont infectées par un VPH oncogène élimineront l'infection avant que celle-ci ne progresse au stade du carcinome du col.

Le VPH a aussi été impliqué dans les cancers beaucoup plus rares du pénis, de l'anus, de la vulve et du vagin, qui partageraient, croit-on, les mêmes mécanismes d'oncogénicité que ceux du cancer du col utérin, mais la rapidité de répllication de la zone de transformation cervicale semble rendre cette zone plus susceptible aux influences oncogènes du virus. De plus, bien que les cancers épidermoïdes de la bouche et de l'oropharynx soient rares, 35,6 % (intervalle de 11 % à 100 %) des cancers de l'oropharynx, 23,5 % (intervalle de 4 % à 80 %) des cancers de la bouche et 24 % (intervalle de 0 % à 100 %) des cancers du larynx ont été associés au VPH⁽³⁾.

L'infection à VPH, causée principalement par les types 6 et 11, peut aussi produire des verrues anogénitales. Les verrues génitales sont habituellement des excroissances verruqueuses qui peuvent se manifester partout sur la surface de la peau génitale, mais principalement sur la vulve, le pénis et la peau périanale. Ce sont généralement des lésions qui guérissent spontanément, habituellement en 12 à 24 mois, chez les personnes immunocompétentes. On estime que les VPH 6 et 11 causent 90 % des verrues génitales⁽⁴⁾. Le virus pénètre dans l'épithélium, normalement par une fissure, et infecte les cellules basales et parabasales. En pareille circonstance, le virus persiste sous forme d'épisome dans le noyau de la cellule humaine. À mesure que ces cellules arrivent à maturité, la traduction du génome viral emprunte la machinerie de la cellule hôte, des gènes précoces puis tardifs sont traduits. Il en résulte ultimement la création de virus descendants qui sont expulsés à la surface de l'épithélium. Durant le processus, il y a une surréplication des cellules épithéliales, qui peut entraîner des amoncements de verrues génitales.

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une pathologie rare, compte tenu de la nature relativement ubiquiste du VPH dans le tractus génital féminin. Elle se caractérise par la présence de verrues ou de papillomes dans la partie supérieure des voies respiratoires, particulièrement dans le larynx. Presque tous les cas de PRR sont liés aux VPH 6 et 11^(5,6). Selon l'âge au moment de l'apparition, on distingue la PRR juvénile que l'on croit être transmise par la mère à l'accouchement et les formes adultes⁽⁵⁾. La forme juvénile, généralement définie comme apparaissant avant 18 ans, est mieux caractérisée que la forme adulte. La transformation maligne survient chez 3 % à 5 % des patients atteints de PRR et est associée à la présence des types 16 et 18 de VPH^(7,8). La PRR peut provoquer une morbidité marquée, les papillomes pouvant grossir et gêner la respiration. Cette morbidité est traitée par laryngoscopies et bronchoscopies répétées pour enlever ou réduire les verrues tous les 2 à 3 mois ou même toutes les semaines lors de périodes de croissance rapide des papillomes^(7,9). L'évolution clinique est assez variable, exigeant un nombre médian de 13 chirurgies au cours de la vie pour exciser les verrues et dégager les voies respiratoires⁽⁹⁾. Il n'existe présentement aucun traitement curatif, mais la plupart des patients se débarrasseront ultimement de ces papillomes après des chirurgies de réduction répétées. Il est probable que de nombreux cas dont les manifestations sont mineures ne sont jamais portés à l'attention des médecins.

Physiopathologie du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col utérin est une affection maligne des cellules tapissant la surface du col de l'utérus. La muqueuse cervicale est constituée de deux principaux types de cellules : des cellules malpighiennes et des cellules

between the two types of cell is called the transformation zone (or squamo-columnar junction) and is an area of rapid cell turnover where benign and malignant cellular changes are most likely to occur.

Cervical cancers begin as asymptomatic pre-cancerous lesions and usually develop gradually over many years. The intraepithelial lesions are limited to the cervical epithelium, and as invasion occurs the neoplastic cells penetrate the underlying membrane with potential for widespread dissemination. Depending on their severity, lesions can resolve spontaneously or can progress to cancer.

Cervical lesions are described according to the degree of cytopathology found on Pap smear, with progression in degree of dysplasia. There are different classification systems used throughout Canada, but the most internationally accepted system is the Bethesda system⁽¹⁰⁾, in which the classifications include atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US); atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS); atypical squamous cells of undetermined significance in which a high-grade squamous intraepithelial lesion cannot be excluded as a possibility (ASC-H); low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL); and high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). When colposcopically directed biopsies are performed, the histopathologic result is the diagnosis of degree of dysplasia or carcinoma, which can range from mild to severe dysplasia, carcinoma *in situ* or invasive carcinoma. Low-grade lesions commonly regress, but high-grade lesions more commonly progress if untreated.

The likelihood of a lesion regressing or progressing depends on a number of factors. Low-grade lesions, particularly in young women, tend to be associated with self-limited HPV infection⁽¹¹⁾. For reasons that are not fully understood, the time it takes for an infection to progress to invasive cervical cancer can vary widely, with typical progression estimated to take up to 10 years or longer⁽¹²⁾. In rare cases, however, lesions appear to progress rapidly with invasive cancer developing in < 1 year⁽¹³⁾. Screening may offer little benefit in such cases. In general, however, the vast majority of precancerous lesions, which progress slowly, can easily be detected and treated. Cervical cancer can also be more effectively treated when detected early.

HPV epidemiology

HPV infection is extremely common. The natural history and epidemiology of HPV infection will be described, followed by the burden of cervical cancer.

Canadian prevalence and incidence

HPV is often described as the most common sexually transmitted infection (STI)⁽¹⁴⁾. It is not a nationally notifiable disease in Canada and, to date, no population-based studies have been published. Estimates of HPV infection and associated disease burden are based on Canadian prevalence and incidence studies in select populations, such as patients in routine cervical screening clinics, family planning clinics, STI/HIV clinics and university health clinics. All published Canadian studies have been conducted in women.

Table 1 summarizes data from available Canadian HPV prevalence studies. The overall prevalence of HPV (any type) ranges

glandulaires qui sécrètent du mucus. La jonction entre les deux types de cellules porte le nom de zone de transformation (ou jonction pavimento-cylindrique), laquelle est une région de renouvellement cellulaire rapide où les changements cellulaires bénins et malins sont le plus susceptibles de survenir.

Le cancer du col de l'utérus débute par des lésions précancéreuses asymptomatiques et se développe, en général, graduellement pendant un grand nombre d'années. Les lésions intra-épithéliales se limitent à l'épithélium du col cervical; lorsque l'envahissement survient, les cellules néoplasiques pénètrent dans la membrane sous-jacente où elles ont le potentiel de se propager très largement. Selon leur gravité, les lésions peuvent se résorber spontanément ou progresser et devenir cancéreuses.

Les lésions cervicales sont décrites selon le degré de cytopathologie révélé par le test de Pap, avec progression en degré de dysplasie. On utilise divers systèmes de classification au Canada, mais le système le plus accepté internationalement est le système de Bethesda⁽¹⁰⁾, dans lequel les classifications comprennent l'atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US), l'atypie des cellules glandulaires de signification indéterminée (AGUS), l'atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée ne permettant pas d'exclure la possibilité d'une lésion intra-épithéliales de haut grade (ASC-H), la lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade histologique (LIBG) et la lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade histologique (LIHG). Lorsque des biopsies guidées par la colposcopie sont effectuées, le résultat histopathologique établit le diagnostic du degré de dysplasie ou de carcinome, pouvant aller de la dysplasie légère à forte, au carcinome *in situ* ou au carcinome infiltrant. En général, les lésions de bas grade régressent alors que les lésions de haut grade ont plus tendance à progresser si elles ne sont pas traitées.

La probabilité qu'une lésion régresse ou progresse dépend de divers facteurs. Les lésions de bas grade, surtout chez les femmes jeunes, tendent à être associées à une infection à VPH résolue spontanément⁽¹¹⁾. Pour des raisons encore mal comprises, le temps nécessaire pour qu'une infection progresse au stade de cancer infiltrant du col utérin varie considérablement, la durée estimative de progression pouvant atteindre habituellement 10 ans ou plus⁽¹²⁾. Toutefois, dans de rares cas, les lésions semblent progresser rapidement, un cancer infiltrant se développant en < 1 an⁽¹³⁾. Le dépistage n'offre que des avantages limités en pareils cas. En général, cependant, la grande majorité des lésions précancéreuses, qui progressent lentement, sont faciles à détecter et à traiter. Le cancer du col utérin peut aussi être traité plus efficacement s'il est détecté tôt.

Épidémiologie du VPH

L'infection à VPH est extrêmement fréquente. L'histoire naturelle et l'épidémiologie de l'infection à VPH seront décrites, de même que le fardeau du cancer du col de l'utérus.

Prévalence et incidence au Canada

Le VPH est souvent décrit comme la plus courante des infections transmises sexuellement (ITS)⁽¹⁴⁾. Ce n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada et, jusqu'à maintenant, aucune étude en population n'a été publiée. Les estimations du fardeau de l'infection à VPH et des effets connexes sont fondées sur des études sur la prévalence et l'incidence au Canada chez des populations choisies, telles les patientes dans les cliniques de dépistage systématique du cancer du col utérin, les cliniques de planification familiale, les cliniques d'ITS/VIH et les cliniques de santé universitaires. Toutes les études canadiennes publiées ont été effectuées auprès de femmes.

Le tableau 1 résume les données des études sur la prévalence du VPH au Canada. La prévalence globale du VPH (tout type) varie de 10,8 % à

Table 1. Reported point prevalence of cervical high-risk and low-risk HPV in Canadian studies using PCR or hybrid capture I (HC1) and/or II (HC2) methods

Tableau 1. Prévalence ponctuelle déclarée des infections cervicales par le VPH à risque élevé et à risque faible dans les études canadiennes utilisant des méthodes PCR ou de capture d'hybrides I (HC1) et/ou II (HC2)

Study	Population	Age range, years	N	% HPV	Test	Sample
Étude	Population	Âges, années	N	% VPH	Test	Échantillon
Healey et al. ⁽¹⁵⁾	Women attending for routine cervical screening from 19 communities in Baffin/Keewatin regions of Nunavut; 86% Inuit	13-79	1,290	25.8 (HR) (RE)		Residual liquid-based cytology medium (ThinPrep) after preparation of Pap smear
Healey et coll. ⁽¹⁵⁾	Femmes fréquentant une clinique de dépistage systématique du cancer du col utérin dans 19 collectivités de Baffin/Keewatin au Nunavut; 86 % d'Inuites	13-20 21-30 31-40 > 40	240 480 331 239	42.1 31.3 13.9 15.1	HC2*	Résidu d'échantillon de cytologie en milieu liquide (ThinPrep) après préparation du frottis de Pap
Moore et al. ⁽¹⁶⁾	Routine cervical screening across British Columbia	15-69		16.8 (HR, LR)/(RE, RF) 13.9 (HR)/(RE)		Liquid-based cytology specimens
Moore et coll. ⁽¹⁶⁾	Clinique de dépistage systématique du cancer du col utérin en Colombie-Britannique	< 20	5,000	26.9 (HR, LR)/(RE, RF) 20.6 (HR)/(RE)	GP5+/6+†	Échantillons de cytologie en milieu liquide
Ratnam et al. ⁽¹⁷⁾	Routine cervical screening in 10 different regions in Newfoundland	18-69 < 25 25-34	2,098 401 1,098	10.8 (HR)/(RE) 16.7 11.7		Ecto- and endocervical specimens collected with spatula/cytobrush
Ratnam et coll. ⁽¹⁷⁾	Clinique de dépistage systématique du cancer du col utérin, 10 régions de Terre-Neuve	35-44 45+	536 59	5.0 3.6	HC1** (69%), HC2* (31%)	Échantillons de l'exocol et de l'endocol prélevés avec une spatule/cytobrosse
Richardson et al. ⁽¹⁸⁾	Women attending a university health centre in Montreal	Primarily 18-24 (with 3% > 30)		22.7 (HR, LR)/(RE, RF) HR/RE: 11.8 LR/RF: 6.2 UT: 7.1		Residual cervical cells after preparation of Pap smear, collected with spatula/cytobrush
Richardson et coll. ⁽¹⁸⁾	Femmes fréquentant un centre de santé universitaire à Montréal	Principalement 18-24 ans (3 % > 30 ans)	375		MY09/11‡	Cellules cervicales résiduelles après préparation du frottis de Pap, prélevées avec une spatule/cytobrosse
Richardson et al. ⁽¹⁹⁾	Women attending a university health centre in Montreal	17-42 Mean: 23 Median: 21		29.0 (HR, LR)/(RE, RF) HR/RE: 21.8 LR/RF: 14.8		Second cervical brush sample (first sample used to prepare Pap smear)
Richardson et coll. ⁽¹⁹⁾	Femmes fréquentant un centre de santé universitaire à Montréal	17-42 ans Moyenne: 23 Médiane: 21	621		MY09/11‡; HMB01	Deuxième échantillon cervical (premier échantillon utilisé pour préparer le frottis de Pap)
Sellors et al. ⁽²⁰⁾	Family practice clinics for cytologic cervical screening – proportionate random sampling from each of the 6 health planning regions of Ontario	15-49 15-19 20-24 25-29	955 89 125 159	12.7 (HR)/(RE) 15.7 24.0 16.4		Cervical brush sample in Digene STM
Sellors et coll. ⁽²⁰⁾	Cliniques de médecine familiale pour dépistage cytologique cervical – échantillonnage aléatoire proportionnel pour chacune des 6 régions de planification sanitaire de l'Ontario	30-34 35-39 40-44 45-49 > 50	163 157 144 118 156	12.3 9.6 8.3 3.4 8.3	HC2*	Échantillon prélevé avec une brosse cervicale dans un milieu Digene STM
Sellors et al. ⁽²¹⁾	As described above					As described above
Sellors et coll. ⁽²¹⁾	Même que ci-dessus					Même que ci-dessus
Young et al. ⁽²²⁾	Community health centre in a low-income inner city area of Winnipeg; 42% Aboriginal	Range not reported (73% < 30)				Residual cells from spatula/brush after preparation of Pap smear
Young et coll. ⁽²²⁾	Centre de santé communautaire dans quartier pauvre du centre-ville de Winnipeg; 42 % d'Autochtones	Écart non signalé (73 % < 30 ans)	1,263	33 (HR, LR)/(RE, RF)	MY09/11§	Cellules cervicales résiduelles après préparation du frottis de Pap, prélevées avec une spatule/brosse

*HC2 for high-risk types 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68

†General primer 5+/6+ (GP5+/6+) polymerase chain reaction (PCR) with bi-directional sequencing, comparing with known HPV types

**HC1 for high-risk types 16,18,31,33,35,45,51,52,56

‡MY09/11 PCR with dot-blot hybridization for HR types 16,18,31, 33,35,39,45, 51,52,56,58,59, 68 and LR types 6,11, 26,40,42,53, 54,55,57,66, 73, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8)

§MY09/11 PCR with dot-blot hybridization for HR types 16,18,31,33,35, LR types 6,11

*HC2 pour les types à risque élevé 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68

†Amplification par la polymérase (PCR) avec amorce générale 5+/6+ (GP5+/6+) et séquençage bidirectionnel, comparant avec les types de VPH connus

**HC1 pour les types à risque élevé 16,18,31,33,35,45,51,52,56

‡PCR avec MY09/11 puis hybridation par dot-blot pour les types RE 16,18,31, 33,35,39,45, 51,52,56,58,59, 68 et les types à RF 6,11, 26,40,42,53, 54,55,57,66, 73, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8)

§PCR avec MY09/11 puis hybridation par dot-blot pour les types à RE 16,18,31,33,35, et les types à RF 6,11

from 10.8% to 29.0%. However, prevalence varies greatly within different age groups, ranging from 3.4% to 42.0%. The peak prevalence tends to occur in adolescents and young adults (around ≤ 25 years of age or younger) with a subsequent decrease with age. Because of differences in population selection criteria (e.g., age, recruitment site) and diagnostic testing methods, these studies may not be directly comparable or generalizable to the broader population. In addition, diagnostic testing and specimen collection techniques are an evolving science. The type of diagnostic test performed, the number of genotypes (high risk or low risk) included in the test, the sensitivity and specificity of the test, the site of specimen collection and the type of sampling device affects results and comparability.

Within Canada, HPV prevalence appears to vary with age, place of residence and ethnicity. Differences in reported prevalence of HPV may be partly attributed to laboratory detection methods: refinements in the technology for both PCR amplification and detection of the PCR products. In Montreal, the overall prevalence of HPV infection was found to be strongly associated with place of birth: women from western Canada, Ontario and Europe were more likely to be infected with any HPV than women born elsewhere⁽¹⁸⁾. The higher rates of HR HPV infection seen in Nunavut (86% Inuit)⁽¹⁵⁾ compared with other Canadian studies are consistent with the higher cervical cancer rates that have been reported elsewhere in the north^(24,25). It was also noted that HPV infection appeared to be acquired at an earlier age in Inuit versus non-Inuit, as seen by the higher prevalence in women aged 13 to 20 years (31.7% vs. 11.8%). The prevalence of any HPV among women attending an inner-city primary care clinic in Winnipeg did not differ significantly between Aboriginal and non-Aboriginal women⁽²²⁾. It was found, however, that HPV type 18 was the most prevalent type in Aboriginal women, and it was significantly more common in Aboriginal than non-Aboriginal women.

A prevalence study in British Columbia (BC) conducted in 2004-2005 provides the most recent Canadian data⁽¹⁶⁾. HPV typing was completed on liquid-based specimens from a convenience sample of 8,700 women throughout BC who were attending for routine cytology screening at high-volume primary care screening sites. Specimens were received from every geographic health authority in BC and were representative of the over 500,000 women who receive Pap screening annually in the province. DNA was isolated from 5,000 samples, including all 620 samples with cytological abnormalities and 4,380 randomly chosen cytologically normal samples. HPV was detected by PCR. HPV typing was done by bi-directional sequencing of PCR products and comparison with known HPV types. The overall adjusted HPV prevalence for women 15 to 69 years of age for all HPV, any HR HPV, HPV-16 and HPV-18 was 16.8%, 13.9%, 10.6% and 3.5% respectively. The overall prevalence of the HR HPV subtypes that are contained in the vaccine (16 and/or 18) was 11.6% (95% confidence interval [CI]: 10.8% to 12.6%). Among women < 30 years of age, the prevalence of HR subtypes contained in the vaccine (16 and/or 18) was 16.7% (< 20 years), 13.7% (20 to 24 years) and 13.0% (25 to 29 years). Women < 20 years of age had the highest prevalence rates of any HPV (26.9%), any HR HPV (20.6%) and HPV-16 and/or HPV-18 (16.7%). HPV prevalence decreased with each older age stratum until age 69. In women with normal Pap smears, 8.7% and 3.0% respectively were positive for HPV-16 and HPV-18.

29,0 %. Cependant, la prévalence varie considérablement selon les groupes d'âge, allant de 3,4 % à 42,0 %. La prévalence culmine le plus souvent chez les adolescents et les jeunes adultes (vers ≤ 25 ans) et diminue par la suite avec l'âge. À cause de différences dans les critères de sélection de la population (par ex., âge, lieu de recrutement) et dans les méthodes de diagnostic, ces études peuvent ne pas être directement comparables ou applicables à l'ensemble de la population. De plus, les techniques de diagnostic et de prélèvement d'échantillons constituent une science en évolution. Le type de test diagnostique effectué, le nombre de génotypes (risque élevé ou risque faible) inclus dans le test, la sensibilité et la spécificité du test, le site de prélèvement des échantillons et le type de dispositifs d'échantillonnage sont tous des facteurs qui influent sur les résultats et la comparabilité.

Au Canada, la prévalence du VPH semble varier selon l'âge, le lieu de résidence et l'origine ethnique. Les différences de la prévalence signalée du VPH peuvent être attribuées en partie aux méthodes de détection en laboratoire : perfectionnement de la technologie tant pour l'amplification par PCR que pour la détection de produits de la PCR. À Montréal, on a constaté que la prévalence globale de l'infection à VPH était étroitement associée au lieu de naissance : les femmes nées dans l'Ouest canadien, en Ontario et en Europe étant plus fréquemment infectées par le VPH que les femmes nées ailleurs⁽¹⁸⁾. Les taux plus élevés d'infection par le VPH à RE observés au Nunavut (86 % Inuit)⁽¹⁵⁾ comparativement aux taux dans d'autres études canadiennes concordent avec les taux plus élevés de cancer du col utérin signalés ailleurs dans le Nord^(24,25). L'infection à VPH semble également être contractée plus tôt chez les femmes inuites que chez les femmes non inuites, comme l'indique la prévalence plus élevée chez les femmes de 13 à 20 ans (31,7 % c. 11,8 %). La prévalence de toute infection à VPH chez les femmes fréquentant une clinique de soins primaires au centre-ville de Winnipeg ne variait pas de façon significative chez les femmes autochtones et les femmes non autochtones⁽²²⁾. Toutefois, on a constaté que le type 18 du VPH était celui qui était le plus répandu chez les Autochtones et était beaucoup plus fréquent chez ces dernières que chez les femmes non autochtones.

Une étude de prévalence menée en Colombie-Britannique (C.-B.) en 2004-2005 présente les plus récentes données canadiennes⁽¹⁶⁾. Le typage du VPH a été effectué sur des spécimens en milieu liquide provenant d'un échantillon de commodité constitué de 8 700 femmes des quatre coins de la C.-B. qui fréquentaient des clinique de dépistage cytologique systématique dans des centres de soins primaires ayant un fort volume de dépistage. Les échantillons, reçus de toutes les régions administratives de la santé de la province, étaient représentatifs des plus de 500 000 femmes qui subissent un test de Pap chaque année dans la province. L'ADN a été isolé dans 5 000 échantillons, dont les 620 échantillons présentant des anomalies cytologiques et 4 380 échantillons normaux au plan cytologique choisis au hasard. Le VPH a été détecté par PCR. Le typage du VPH a été effectué par séquençage bidirectionnel des produits de PCR et par comparaison avec les types de VPH connus. La prévalence globale rajustée du VPH chez les femmes de 15 à 69 ans pour tous les VPH, pour tout VPH à RE, le VPH 16 et le VPH 18 était de 16,8 %, 13,9 %, 10,6 % et 3,5 %, respectivement. La prévalence globale des sous-types à RE de VPH contenus dans le vaccin (16 et/ou 18) était de 11,6 % (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 10,8 % à 12,6 %). Chez les femmes de < 30 ans, la prévalence des sous-types RE contenus dans le vaccin (16 et/ou 18) était de 16,7 % (< 20 ans), 13,7 % (20 à 24 ans) et 13,0 % (25 à 29 ans). Les femmes de < 20 ans affichaient les plus forts taux de prévalence pour tous les VPH (26,9 %), pour les VPH à RE (20,6 %) et pour les VPH 16 et/ou VPH 18 (16,7 %). La prévalence du VPH diminuait avec chaque groupe d'âge subséquent jusqu'à 69 ans. Chez les femmes dont le frottis de Pap était normal, 8,7 % et 3,0 %, respectivement, étaient positives pour le VPH 16 et le VPH 18.

Despite the use of different methods, HPV-16 has consistently been found as the most common HPV infection in Canada^(16,18-20). In the Winnipeg study, type 16 was the most prevalent overall (12.5% of women tested); type 16 was the most prevalent in non-Aboriginal women, but type 18 was the most prevalent in Aboriginal women in Winnipeg⁽²²⁾.

There are very few studies of HPV incidence in Canada, and all have been conducted in women. Women previously involved in a prevalence study in Ontario were invited to participate in a follow-up study 1 year later⁽²⁵⁾. Among those 15 to 49 years of age (mean 32.7 years) with a mean interval of 14 months of follow-up (range 9 to 21.3 months), incident HR HPV infection was found in 11.1% of women who were initially HPV negative. The highest incidence was found among those aged 15 to 19 years (25.0%), followed by those 30 to 34 years (14.7%).

Female university students in Montreal with a mean age of 23 years (range 17 to 42 years) were followed at 6-month intervals for 24 months to determine incident infections in those HPV negative at baseline. The cumulative rate for new HPV infections was 36% during the 2-year period of the study, taking into account coinfection with more than one HPV type; 29.0% were infected with HR types and 23.7% with LR types. The most frequently detected incident HPV types were 16 (5.2 cases/1,000 woman-months), followed by 84, 51, 53 and 54⁽¹⁹⁾.

International prevalence and incidence

HPV prevalence estimates for women in countries around the world range from 2% to 44%, depending on the geographic region, population sampled and testing methodology⁽²⁶⁾. A peak prevalence of HPV infection in women < 25 years of age has been demonstrated consistently, with a decreasing prevalence with age thereafter⁽²⁷⁾. Herrero et al.⁽²⁸⁾ found that among women < 25 years of age, oncogenic HPV types predominated, whereas in women > 55 years, non-oncogenic and uncharacterized types were the most common. A second peak in HPV prevalence among older women has also been found in some studies^(22,29), but this has not been seen consistently.

HPV infection is not reportable in the United States (US)⁽²⁹⁾. Studies conducted in subsets of the general population, such as college and clinic populations, are limited in their generalizability⁽³⁰⁾. The HPV prevalence reported in a systematic review of US studies in 2005 ranged from 14% to 90%, the highest prevalence of HPV being identified among college students and women attending STI clinics⁽³¹⁾. Among young college women in the US, HPV prevalence has ranged from 20% to 46%^(11,32,33), whereas in a high-risk urban adolescent clinic a prevalence of 64% was found⁽³⁴⁾. In a review by the CDC in 2004, most studies were found to report a prevalence of HPV of > 30%⁽³⁵⁾.

The International Agency for Research on Cancer's multi-centre cervical cancer studies have shown that, around the world, HPV type 16 is the most prevalent; 54.6% of HPV-infected patients with squamous cell cervical cancer were infected with type 16, as were 24.3% of HPV-infected controls. Types 16, 18, 45, 31 and 33 accounted for 80% of the type distribution in squamous cell carcinomas, and types 16, 18, 45, 59 and 33 accounted for 94% of the type distribution in adenocarcinomas⁽²⁶⁾. These distributions are consistent with a meta-analysis of studies conducted worldwide⁽³⁶⁾ and other published data⁽³⁷⁾.

Malgré l'utilisation de différentes méthodes, le VPH 16 s'est toujours révélé la cause la plus fréquente d'infection à VPH au Canada^(16,18-20). Dans l'étude de Winnipeg, le type 16 était le plus répandu dans l'ensemble (12,5 % des femmes testées); le type 16 était le plus fréquent chez les femmes non autochtones, mais le type 18 était le plus courant chez les femmes autochtones à Winnipeg⁽²²⁾.

Il existe très peu d'études sur l'incidence du VPH au Canada et toutes ces études ont été effectuées auprès de femmes. Les femmes qui avaient fait l'objet d'une étude antérieure sur la prévalence en Ontario ont été invitées à participer à une étude de suivi 1 an plus tard⁽²⁵⁾. Parmi les femmes de 15 à 49 ans (âge moyen de 32,7 ans) ayant été suivies à un intervalle moyen de 14 mois (entre 9 et 21,3 mois), une nouvelle infection par le VPH à RE a été détectée chez 11,1 % de celles qui avaient d'abord obtenu un résultat négatif. La plus forte incidence a été relevée chez celles de 15 à 19 ans (25,0 %), puis chez les 30 à 34 ans (14,7 %).

Des étudiantes universitaires à Montréal, dont l'âge moyen était de 23 ans (intervalle 17 à 42 ans) ont été suivies à 6 mois d'intervalle pendant 24 mois afin de déterminer les nouvelles infections chez les cas négatifs au départ. Le taux cumulatif des nouvelles infections à VPH était de 36 % durant la période d'étude de 2 ans, en tenant compte des co-infections à plus d'un type de VPH; 29,0 % étaient infectées par des types à RE et 23,7 % par des types à RF. Le type de VPH le plus souvent détecté était le type 16 (5,2 cas/1 000 femmes-mois), suivi des types 84, 51, 53 et 54⁽¹⁹⁾.

Prévalence et incidence à l'échelle internationale

Les estimations de la prévalence du VPH chez les femmes un peu partout dans le monde varient de 2 % à 44 %, selon la région géographique, la population échantillonnée et la méthodologie des tests⁽²⁶⁾. On observe constamment une prévalence maximale de l'infection à VPH chez les femmes de < 25 ans, avec prévalence décroissante avec l'âge par la suite⁽²⁷⁾. Herrero et coll.⁽²⁸⁾ ont constaté que chez les femmes de < 25 ans, les types de VPH oncogènes prédominaient, alors que chez les femmes de > 55 ans, les types non oncogènes et non caractérisés étaient les plus courants. Un second pic de prévalence du VPH chez des femmes plus âgées a aussi été observé dans certaines études^(21,28), mais ce phénomène n'a pas été observé de façon systématique.

L'infection à VPH n'est pas à déclaration obligatoire aux États-Unis (É.-U.)⁽²⁹⁾. Les études effectuées auprès de sous-ensembles de la population générale, tels des étudiantes de niveau collégial et des clientes de cliniques, ont une généralisabilité limitée⁽³⁰⁾. La prévalence du VPH signalée dans une recension systématique des études aux É.-U. en 2005 variait entre 14 % et 90 %, la plus forte prévalence étant observée chez les collégiennes et les clientes fréquentant des cliniques d'ITS⁽³¹⁾. Parmi les jeunes collégiennes aux É.-U., la prévalence du VPH se situaient entre 20 % et 46 %^(11,32,33), alors que dans une clinique urbaine pour adolescents à risque élevé, on a relevé une prévalence de 64 %⁽³⁴⁾. Dans une recension effectuée par les CDC en 2004, la plupart des études faisaient état d'une prévalence du VPH de > 30 %⁽³⁵⁾.

Les études du Centre international de recherche sur le cancer ont démontré que le type 16 du VPH est le plus répandu dans le monde; 54,6 % des patientes infectées par le VPH et atteintes d'un cancer épidermoïde du col utérin étaient porteuses du type 16, comme les 24,3 % témoins infectés par le VPH. Suivant la distribution par type, les types 16, 18, 45, 31 et 33 étaient à l'origine de 80 % des carcinomes épidermoïdes, et les types 16, 18, 45, 59 et 33 étaient responsables de 94 % des adénocarcinomes⁽²⁶⁾. Ces distributions concordent avec les résultats d'une méta-analyse des études effectuées dans le monde⁽³⁶⁾ et avec d'autres données publiées⁽³⁷⁾.

Although incidence studies are few, longitudinal cohort studies in the US and the United Kingdom (UK) have shown remarkably similar 36-month cumulative incidence rates for acquisition of any new HPV infection, ranging from 43% to 51%^(11,35,38-40) among women in their early 20s and younger. These figures are comparable to the Canadian study by Richardson et al.⁽¹⁹⁾. Sellors et al.⁽²⁵⁾ found a lower incidence in Ontario for the same age group, but a shorter follow-up period and a difference in testing methods may partly account for this.

Acquisition of HPV infection is high following sexual debut. In a study of female university students the cumulative incidence of HPV infection (in those initially determined to be HPV negative) was 38.8% (95% CI: 33.3% to 45.0%) in 24 months of follow-up for those who were sexually active at enrollment and 38.9% (95% CI: 29.4% to 50.3%) for those who were virgins at enrollment⁽³³⁾. Incident infection with HPV type 16 was 10.4% and with HPV type 18 was 5.6%. The study found that any type of non-penetrative sexual contact was associated with an increased risk of genital infection in virgins. In a study of virgin women, 23 of the 65 women who became sexually active tested positive for HPV DNA at the follow-up examination (year 2), type 16 being the most commonly detected type⁽⁴²⁾. In an analysis of 474 women recruited within 12 months of initiating sexual intercourse (only one partner) the cumulative risk of acquiring any HPV infection at 3 years after first intercourse was 45% (95% CI: 37.9% to 51.2%). HPV 16 was the most common type detected⁽⁴³⁾.

Infections with multiple HPV types

There is relatively little information on the prevalence, incidence or natural history of multiple HPV infections. This information is important when considering multivalent vaccines. Epidemiologic studies have noted that infection with a given type does not decrease the probability of being infected by phylogenetically related types⁽⁴⁴⁾. While studies have shown that 20% to 30% of women with cervical HPV infections have multiple types present, regardless of cytology/pathology, cervical cancer is typically a monoclonal event related to one HPV type⁽⁴⁵⁾.

In the GardasilTM phase II and III trials 3,578 North American women aged 16 to 26 years with 0 to 5 or 1 to 5 lifetime sexual partners, depending upon the exact study, had baseline HPV status assessed by serologic and PCR testing of cervico-vaginal specimens. Only 1.1% were positive for three or more types, and only 0.1% were positive for all four types (Table 2). Only 1.0% of the study participants were positive for both HPV 16 and 18, the oncogenic types. Even in those women whose study baseline Pap test showed LSIL or worse (175 women) only 14 (8%) were positive for both HPV 16 and 18 (Dr. James Mansi, Merck Frosst Canada: personal communication, 22 November, 2006).

Bien que les études sur l'incidence soient peu nombreuses, des études de cohortes longitudinales aux É.-U. et au Royaume-Uni (R.-U.) ont montré que les femmes au début de la vingtaine et plus jeunes présentaient des taux d'incidence d'infection à VPH après 36 mois qui étaient étonnamment similaires, variant de 43 % à 51 %^(11,35,38-40). Ces chiffres sont comparables aux résultats de l'étude canadienne effectuée par Richardson et coll.⁽¹⁹⁾. Sellors et coll.⁽²⁵⁾ ont relevé une incidence plus faible en Ontario pour le même groupe d'âge, mais l'écart peut s'expliquer en partie par une plus courte période de suivi et une différence dans les méthodes de test.

Le taux d'acquisition d'une infection à VPH est élevé après le début de l'activité sexuelle. Dans une étude sur des étudiantes à l'université, l'incidence cumulative de l'infection à VPH (chez les étudiantes ayant obtenu un résultat initial négatif pour le VPH) était de 38,8 % (IC à 95 % : 33,3 % à 45,0 %) au cours des 24 mois de suivi chez celles qui étaient sexuellement actives au moment de leur recrutement et de 38,9 % (IC à 95 % : 29,4 % à 50,3 %) chez celles qui étaient vierges au départ⁽³³⁾. L'incidence de l'infection par le type 16 du VPH était de 10,4 % et par le type 18, de 5,6 %. L'étude a constaté que tout type de contact sexuel non pénétrant augmentait le risque d'infection génitale chez les vierges. Dans une étude portant sur des femmes vierges, 23 des 65 femmes qui sont devenues sexuellement actives étaient positives pour l'ADN du VPH à l'examen de suivi (an 2), le type 16 étant le type le plus souvent détecté⁽⁴²⁾. Dans une analyse de 474 femmes recrutées dans les 12 mois suivant la première relation sexuelle (avec un seul partenaire), le risque cumulatif d'infection par tout type de VPH 3 ans après la première relation sexuelle était de 45 % (IC à 95 % : 37,9 % à 51,2 %). Le VPH 16 était le type le plus communément détecté⁽⁴³⁾.

Infections par plusieurs types de VPH

On dispose de relativement peu d'informations sur la prévalence, l'incidence ou l'histoire naturelle des infections multiples à VPH. Ces informations sont importantes quand on examine des vaccins multivalents. Les études épidémiologiques ont noté que l'infection par un type donné ne diminue pas la probabilité d'être infecté par d'autres types phylogéniquement apparentés⁽⁴⁴⁾. Bien que les études aient montré que de 20 % à 30 % des femmes souffrant d'une infection cervicale à VPH sont infectées par des types multiples, peu importe les résultats de la cytologie/anatomo-pathologie, le cancer du col utérin est en règle générale un événement monoclonal lié à un seul type de VPH⁽⁴⁵⁾.

Dans des essais de phase II et de phase III de Gardasil^{MC} auprès de 3 578 femmes nord-américaines âgées de 16 à 26 ans ayant eu 0 à 5 ou 1 à 5 partenaires sexuels à vie, selon l'étude concernée, le statut initial à l'égard du VPH a été évalué par un test sérologique et un test par PCR des échantillons cervico-vaginaux. Seuls 1,1 % des sujets étaient positifs pour trois types ou plus et uniquement 0,1 %, pour les quatre types (tableau 2). Seulement 1,0 % des participantes à l'étude présentaient des résultats positifs pour le VPH 16 et le VPH 18, les deux types oncogènes. Même chez les femmes dont les résultats au test de Pap de base révélaient des LIBG ou des lésions plus graves (175 femmes), 14 (8 %) seulement étaient positives pour les types 16 et 18 du VPH (Dr. James Mansi, Merck Frosst Canada : communication personnelle, 22 novembre 2006).

Table 2. Number of positive tests and types of HPV detected (by serology or PCR) during Gardasil™ trials* (n = 3,587 women)

	Number positive at day 1 (%)
Positive to ≥ 1 type (HPV 6/11/16/18)	848 (23.7)
Positive to ≥ 2 types	213 (6.0)
Positive to exactly 2 types:	172 (4.8)
HPV 6 and 11	8 (0.2)
HPV 6 and 16	90 (2.5)
HPV 6 and 18	24 (0.7)
HPV 11 and 16	12 (0.3)
HPV 11 and 18	3 (0.1)
HPV 16 and 18	35 (1.0)
Positive to ≥ 3 types	41 (1.1)
Positive to exactly 3 types:	37 (1.0)
HPV 6, 11 and 16	9 (0.3)
HPV 6, 11 and 18	1 (0.0)
HPV 6, 16 and 18	24 (0.7)
HPV 11, 16 and 18	3 (0.1)
Positive to all 4 types	4 (0.1)

*Data on file, Merck Frosst Canada, Dr. James Mansi, November 22, 2006

Clearance and persistence of HPV

As previously noted, most HPV infections are transient. The persistence of an HPV infection can be defined as the detection of the same HPV type two or more times within a given time interval between examinations⁽⁴⁶⁾. However, there is no uniformly accepted definition of the time interval over which an infection should be present to be considered persistent; most of the data refer to 6 months or 1 year apart. With the lack of a standard and reliable definition regarding the temporal association of events, results that report persistence vary according to study design. In general, HR infections tend to persist longer than LR infections⁽⁴⁴⁾, but the effect of type-specific HPV infection on persistence is not consistently reported⁽²⁷⁾. Across studies, individual episodes last between 4 and 20 months, less than half of infections still being present after 12 months in most studies⁽⁴⁴⁾. For those infections that do clear, the reappearance of the same HPV genotype is not common⁽⁴⁶⁾.

In Montreal university students, persistence of any HR HPV infection was found to be longer on average than persistence of LR HPV infection; the mean HR and LR retention times were 16.3 months and 13.4 months respectively⁽¹⁹⁾. The most persistent HR infections found included HPV-16 (mean 18.3 months), HPV-31 (mean 14.0 months) and HPV-18 (mean 11.6 months). The most persistent LR infection was HPV-54 (mean 13.2 months). The most transient infections were HPV-6 and 84 (both LR types) clearing with mean retention times of 8.7 and 9.9 months respectively⁽¹⁹⁾. Among Ontario women who were previously positive for an HR HPV infection, 51.9% appeared to have cleared the infection at a mean interval of 14 months⁽²⁵⁾.

HPV infection in males

Epidemiologic studies in males are important to create not only a clear picture of transmission dynamics but also a clear understanding of the natural history of infection in males. To date, studies in males are less extensive than in females. Some of the main challenges in studying HPV infection in males lie in the

Tableau 2. Nombre de tests positifs et de types de VPH détectés (par sérologie ou PCR) durant les essais de Gardasil™* (n = 3 587 femmes)

	Nombre positif au jour 1 (%)
Positif pour ≥ 1 type (VPH 6/11/16/18)	848 (23,7)
Positif pour ≥ 2 types	213 (6,0)
Positif pour exactement 2 types :	172 (4,8)
VPH 6 et 11	8 (0,2)
VPH 6 et 16	90 (2,5)
VPH 6 et 18	24 (0,7)
VPH 11 et 16	12 (0,3)
VPH 11 et 18	3 (0,1)
VPH 16 et 18	35 (1,0)
Positif pour ≥ 3 types	41 (1,1)
Positif pour exactement 3 types :	37 (1,0)
VPH 6, 11 et 16	9 (0,3)
VPH 6, 11 et 18	1 (0,0)
VPH 6, 16 et 18	24 (0,7)
VPH 11, 16 et 18	3 (0,1)
Positif pour les 4 types	4 (0,1)

*Données au dossier, Merck Frosst Canada, D' James Mansi, 22 novembre 2006

Clairance et persistance du VPH

Tel que mentionné précédemment, la plupart des infections à VPH sont transitoires. La persistance d'une infection à VPH peut être définie comme la détection du même type de VPH à deux reprises ou plus à l'intérieur d'un intervalle donné entre des examens⁽⁴⁶⁾. Cependant, il n'existe pas de définition uniformément acceptée de l'intervalle durant lequel une infection devrait être présente pour qu'on la considère persistante; la plupart des données renvoient à des intervalles de 6 mois à 1 an. En l'absence d'une définition normalisée et fiable concernant l'association temporelle d'événements, les résultats révélateurs d'une persistance varient selon le plan des études. En général, les infections à RE tendent à persister plus longtemps que les infections à RF⁽⁴⁴⁾, mais l'effet du type spécifique de VPH sur la persistance n'est pas rapporté uniformément⁽²⁷⁾. Dans l'ensemble des études, les épisodes individuels durent de 4 à 20 mois, et moins de la moitié des infections sont encore présentes après 12 mois dans la plupart des études⁽⁴⁴⁾. Pour ce qui est des infections qui ne se résorbent pas, il est peu fréquent que le même génotype de VPH réapparaisse⁽⁴⁶⁾.

Chez des étudiantes universitaires de Montréal, on a constaté que toute infection par un VPH à RE persistait plus longtemps en moyenne qu'une infection par un VPH à RF; la moyenne des durées de rétention des types à RE et à RF était de 16,3 et de 13,4 mois, respectivement⁽¹⁹⁾. Les infections à RE les plus persistantes étaient causées par le VPH 16 (moyenne de 18,3 mois), le VPH 31 (moyenne de 14,0 mois) et le VPH 18 (moyenne de 11,6 mois). L'infection à RF la plus persistante était due au VPH 54 (moyenne de 13,2 mois). Les VPH 6 et 84 (tous deux de type RF) causaient les infections les plus transitoires, dont les durées moyennes de rétention étaient de 8,7 et 9,9 mois, respectivement⁽¹⁹⁾. Chez des femmes de l'Ontario qui avaient déjà obtenu des résultats positifs pour une infection par un VPH à RE, 51,9 % semblaient s'être débarrassées de l'infection après un intervalle moyen de 14 mois⁽²⁵⁾.

Infection à VPH chez les hommes

Les études épidémiologiques chez les hommes aident grandement non seulement à brosser un tableau clair de la dynamique de la transmission, mais aussi à mieux comprendre l'histoire naturelle de l'infection chez les hommes. Jusqu'à maintenant, les études sont plus restreintes auprès des hommes que des femmes. Certains des principaux problèmes dans l'étude

selection of sampling site and technique^(27,47). Prevalence in males, as in females, varies according to the population studied, limiting the generalizability of results to the broader population. HPV prevalence among males has been shown to vary by the sex of their sexual partners⁽⁴⁸⁾, the presence of cervical pathology in their partners⁽⁴⁹⁾ and geographic region⁽⁴⁹⁾. Despite the limitations in determining HPV infection status in males, infection and asymptomatic HPV infections appear to be common^(27,47,50,51). Weaver et al. compared a subset of males (18 to 20 years of age) and a previous study of females (18 to 20 years of age) attending the same US university and found a prevalence of 28% for both sexes⁽⁵²⁾. A review of 12 studies by Partridge and Koutsky reported a prevalence HPV among males ranging from 3.5% to 45.0%⁽⁴⁷⁾. The prevalence of HR types ranged from 2.3% to 34.8%, type 16 being the most prevalent in all but one study (type 59 was the most prevalent in the exception)⁽⁴⁷⁾. The prevalence of LR infections ranged from 2.3% to 23.9%, and prevalence of multiple infections ranged from 3.4% to 22.6%⁽⁴⁷⁾.

Epidemiology of anogenital warts

Most HPV infections are transient and asymptomatic. As noted previously, genital warts are caused primarily by infection with the LR HPV types 6 and 11. The presence of these HPV types in genital warts varies among studies, 90% being the proportion most frequently reported⁽⁴⁾. It has also been reported that 20% to 50% of genital wart lesions contain HR HPV co-infections^(53,54).

There are no published population-based studies on the disease burden of anogenital warts in Canada. In a sample of women 15 to 49 years of age attending cytology screening at family practice settings in Ontario, 1.1% were reported to have genital warts⁽²⁰⁾. With the lack of published data in Canada, prevalence estimates are largely based on epidemiologic studies and on surveillance activities in other developed countries with similar trends in other reportable STI. In the UK, anogenital warts (first episode) are the most common viral STI diagnosed at genitourinary medicine clinics, accounting for 11% (79,678 of 753,075) of all diagnoses made in these clinics in 2004⁽⁵⁵⁾. In 2004, the highest rate of new cases (first episode) among males was found in 20 to 24-year olds (783/100,000), and among females the highest rate was found in 16 to 19-year olds (703/100,000)⁽⁵⁵⁾. Among females, 30% of diagnoses were seen in those < 20 years of age, as compared with 11% among males⁽⁵⁵⁾.

According to a US database of privately insured individuals in 2000 ($n = 3,664,686$), the incidence of anogenital warts was 1.67 and 1.65 per 1,000 person-years among males and females respectively; the highest incidence was among women 20 to 24 years of age (6.2 per 1,000 person years) and among men 25 to 29 years (5.0 per 1,000 person years)⁽⁵⁰⁾.

Epidemiology of RRP

There appears to be a bimodal age distribution of RRP, the first peak occurring in children < 5 years of age and the second peak between 20 and 30 years⁽⁸⁾. In Canada, there are relatively few data regarding the epidemiology of RRP. Estimates of the incidence of juvenile-onset RRP are relatively imprecise but range from 0.12 to 2.1 cases per 100,000 children < 18 years in two cities in the US⁽⁵⁶⁾. RRP is reported as the most common benign

de l'infection à VPH chez les hommes résident dans la sélection du site et de la technique d'échantillonnage^(27,47). La prévalence chez les hommes, comme chez les femmes, varie en fonction de la population étudiée, limitant ainsi la généralisabilité des résultats à une population plus large. On a observé que la prévalence du VPH chez les hommes varie selon le sexe de leurs partenaires sexuels⁽⁴⁸⁾, l'existence d'une pathologie cervicale chez leurs partenaires⁽⁴⁹⁾ et la région géographique⁽⁴⁹⁾. En dépit des limites dans la détermination de la présence d'une infection à VPH chez les hommes, les infections asymptomatiques à VPH semblent être fréquentes^(27,47,50,51). Weaver et coll. ont comparé un sous-ensemble d'hommes (18 à 20 ans) avec un groupe de femmes d'une étude antérieure (18 à 20 ans) fréquentant la même université américaine et ont noté une prévalence de 28 % chez les deux sexes⁽⁵²⁾. Une recension de 12 études par Partridge et Koutsky a montré que la prévalence du VPH chez les hommes variait de 3,5 % à 45,0 %⁽⁴⁷⁾. La prévalence de types à RE variait de 2,3 % à 34,8 %, le type 16 étant le plus répandu dans toutes les études sauf une (le type 59 étant le plus fréquent dans cette exception)⁽⁴⁷⁾. La prévalence des infections à RF variait de 2,3 % à 23,9 % et la prévalence des infections multiples, de 3,4 % à 22,6 %⁽⁴⁷⁾.

Épidémiologie des verrues anogénitales

La plupart des infections à VPH sont passagères et asymptomatiques. Comme nous l'avons mentionné précédemment, les verrues génitales sont dues principalement à une infection par les types 6 et 11 de VPH à RF. La présence de ces types de VPH dans les verrues génitales varie selon les études, la proportion la plus fréquemment citée étant de 90 %⁽⁴⁾. On a aussi signalé que de 20 % à 50 % des verrues génitales sont co-infectées par des types de VPH à RE^(53,54).

Aucune étude en population n'a été publiée sur le fardeau des verrues anogénitales au Canada. Dans un échantillon de femmes de 15 à 49 ans fréquentant des cliniques de dépistage cytologique dans des centres de médecine familiale en Ontario, on rapporte que 1,1 % avaient des verrues génitales⁽²⁰⁾. À cause du manque de données publiées au Canada, les estimations de prévalence reposent surtout sur des études épidémiologiques et sur les activités de surveillance dans d'autres pays industrialisés faisant état de tendances semblables pour d'autres IST déclarables. Au R.-U., les verrues anogénitales (premier épisode) sont l'IST virale la plus fréquemment diagnostiquée dans les cliniques de médecine génito-urinaire, représentant 11 % (79 678 sur 753 075) de tous les diagnostics effectués dans ces cliniques en 2004⁽⁵⁵⁾. Le taux le plus élevé de nouveaux cas (premier épisode) chez les hommes a été enregistré en 2004 chez les 20 à 24 ans (783/100 000) alors que chez les femmes, le taux le plus élevé a été recensé dans le groupe des 16 à 19 ans (703/100 000)⁽⁵⁵⁾. Chez les femmes, 30 % des cas diagnostiqués avaient < 20 ans, comparativement à 11 % chez les hommes⁽⁵⁵⁾.

Selon une base de données d'une société d'assurance privée américaine en 2000 ($n = 3 664 686$), l'incidence des verrues anogénitales était de 1,67 et 1,65 pour 1000 personnes-années chez les hommes et les femmes, respectivement; la plus forte incidence a été relevée chez les femmes de 20 à 24 ans (6,2 pour 1000 personnes-années) et chez les hommes de 25 à 29 ans (5,0 pour 1000 personnes-années)⁽⁵⁰⁾.

Épidémiologie de la PRR

Il semble y avoir une distribution bimodale par âge de la PRR, le premier pic survenant chez les enfants de < 5 ans et le second entre 20 et 30 ans⁽⁸⁾. Au Canada, il existe relativement peu de données sur l'épidémiologie de la PRR. Les estimations de l'incidence de la PRR juvénile sont relativement imprécises, mais se situent entre 0,12 et 2,1 cas pour 100 000 enfants de < 18 dans deux villes des É.-U.⁽⁵⁶⁾. On signale que la PRR est la tumeur bénigne du larynx la plus courante chez les enfants⁽⁵⁷⁾. Une enquête

neoplasm of the larynx in children⁽⁵⁷⁾. A national survey of practising otolaryngologists in the US in 1993-1994 provided an estimated incidence of RRP among children and adults of 4.3/100,000 and 1.8/100,000 respectively⁽⁵⁸⁾. In Denmark, the incidence of RRP in the pediatric population was reported to be approximately 3.5 per 100,000 and 7 per 1,000 among children whose mothers had vaginal condylomata⁽⁵⁷⁾. The risk of RRP was 213.4 (95% CI: 135.3 to 395.9) times greater than the risk in newborn infants whose mother had no history of genital warts⁽⁵⁷⁾.

Epidemiology of cervical cancer (cervical neoplasia)

Cervical cancer is estimated to be the second most common malignancy affecting women worldwide. In 2005, approximately 1 million women were estimated to have cervical cancer, and more than 250,000 deaths were attributed to the condition worldwide⁽⁵⁹⁾. Older women in developing countries suffer disproportionately from cervical cancer. Among women aged ≥ 70 years the estimated incidence rate in 2005 was 70 per 100,000 and the estimated mortality rate 60 per 100,000.

As in other countries, the incidence of cervical cancer varies with age in the Canadian population. Incidence initially peaks among women in their 40s, then declines and peaks again among women ≥ 70 years of age (see Figure 1). Canadian incidence and mortality rates associated with cervical cancer have declined since the 1970s (Figure 2). Declines can be attributed to the success of Pap cytology screening efforts beginning in the 1960s.

Approximately 70% of cervical cancers arise from the squamous cells, and 18% to 20% arise from the glandular cells (adenocarcinomas). Adenosquamous carcinomas account for approximately 5% of cervical cancers and share features of both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Other unspecified types of cervical cancer account for the remaining 5%⁽²⁾.

Despite the overall decline in the incidence of cervical cancers, a recent study of provinces with a complete and consistent registry of histological classification (Ontario, Saskatchewan and British Columbia) has shown that incidence rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma increased, from 1.30 and 0.15 per 100,000 women respectively in 1970-1972 to 1.83 and 0.41 per 100,000 women respectively in 1994-1996⁽⁶⁰⁾. These increases were mainly observed in women aged 20 to 49 years. The incidence rates of cervical adenocarcinoma among older women decreased slightly. Similar increases have been seen in other developed countries where cervical screening is well established^(60,61).

Although still relatively rare, the increasing incidence of adenocarcinoma is of concern because of the poorer prognosis compared with that for squamous cell carcinoma^(62,63). It also represents an additional challenge for screening, as clinical and epidemiologic studies suggest that the Pap test is less effective in detecting adenocarcinoma than squamous cell carcinoma because the former arise further in the endocervical canal. Cervical brushes, when used in combination with a spatula with an extended tip, are now known to be more efficient than spatulas alone in collecting the endocervical cells⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

nationale auprès des otolaryngologistes en exercice aux É.-U. menée en 1993-1994 a estimé l'incidence de la PRR chez les enfants et les adultes à 4,3/100 000 et 1,8/100 000, respectivement⁽⁵⁸⁾. Au Danemark, l'incidence de la PRR chez les enfants a été estimée à environ 3,5 pour 100 000 et 7 pour 1 000 chez ceux dont la mère présentait des condylomes vaginaux⁽⁵⁷⁾. Le risque de PRR était de 213,4 (IC à 95 % : 135,3 à 395,9) fois plus grand que chez les nouveau-nés dont la mère n'avait aucun antécédent de verrues génitales⁽⁵⁷⁾.

Épidémiologie du cancer du col utérin (néoplasie cervicale)

On estime que le cancer du col utérin est la deuxième affection maligne chez les femmes dans le monde. En 2005, on estimait à 1 million le nombre de femmes atteintes du cancer du col de l'utérus, et plus de 250 000 décès ont été attribués à cette pathologie dans le monde⁽⁵⁹⁾. Les femmes plus âgées dans les pays en développement souffrent de façon disproportionnée du cancer du col utérin. Chez les femmes de ≥ 70 ans, le taux d'incidence était estimé en 2005 à 70 pour 100 000 et le taux de mortalité à 60 pour 100 000.

Comme dans les autres pays, l'incidence du cancer du col utérin dans la population canadienne varie selon l'âge. L'incidence atteint un premier sommet chez les femmes dans la quarantaine, puis diminue avant de toucher un second pic chez les femmes de ≥ 70 ans (voir figure 1). L'incidence et les taux de mortalité au Canada associés au cancer du col utérin ont décliné depuis les années 70 (figure 2). Ces baisses peuvent être attribuées au succès des efforts de dépistage cytologique au moyen du test de Pap entrepris au cours des années 60.

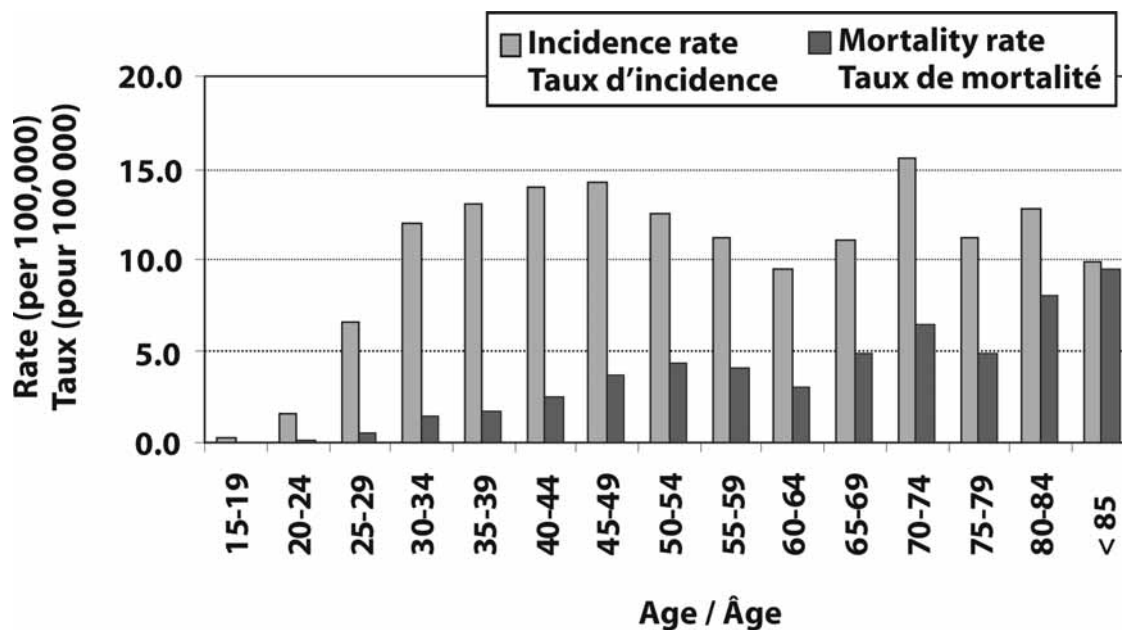
Environ 70 % des cancers du col utérin se développent aux dépens des cellules malpighiennes, alors que de 18 % à 20 % prennent naissance dans les cellules glandulaires (adénocarcinomes). Les carcinomes adéno-squameux (5 %) sont rares et partagent certaines caractéristiques des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes. Les autres types non spécifiés de cancer du col utérin sont responsables des 5 % restants⁽²⁾.

Malgré le déclin général de l'incidence des cancers du col utérin, une récente étude des provinces qui disposent d'un registre complet et cohérent de classification histologique (Ontario, Saskatchewan et Colombie-Britannique) a démontré que les taux d'incidence des adénocarcinomes et des carcinomes adéno-squameux ont augmenté, passant de 1,30 et 0,15 par 100 000 femmes, respectivement, en 1970-1972 à 1,83 et 0,41 par 100 000 femmes, respectivement, en 1994-1996⁽⁶⁰⁾. Ces augmentations ont surtout été observées chez les femmes de 20 à 49 ans. Les taux d'incidence des adénocarcinomes du col chez les femmes plus âgées ont diminué légèrement. Des augmentations semblables ont été observées dans d'autres pays industrialisés où le dépistage du cancer du col est bien établi^(60,61).

Bien que l'adénocarcinome soit encore relativement rare, son incidence croissante est une source d'inquiétude parce que son pronostic est moins favorable par rapport au carcinome épidermoïde^(62,63). Il représente également un défi supplémentaire au dépistage puisque, comme l'indiquent les études cliniques et épidémiologiques, le test de Pap est moins efficace pour détecter les adénocarcinomes que les carcinomes épidermoïdes, car les adénocarcinomes se développent plus profondément dans la cavité endocervicale. On reconnaît maintenant que les brosses cervicales, lorsqu'elles sont utilisées en conjonction avec les spatules à bout allongé, sont plus efficaces que les spatules seules pour le prélèvement de cellules endocervicales⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

Figure 1. Cervical cancer incidence and mortality rates by age group in Canada, 2003

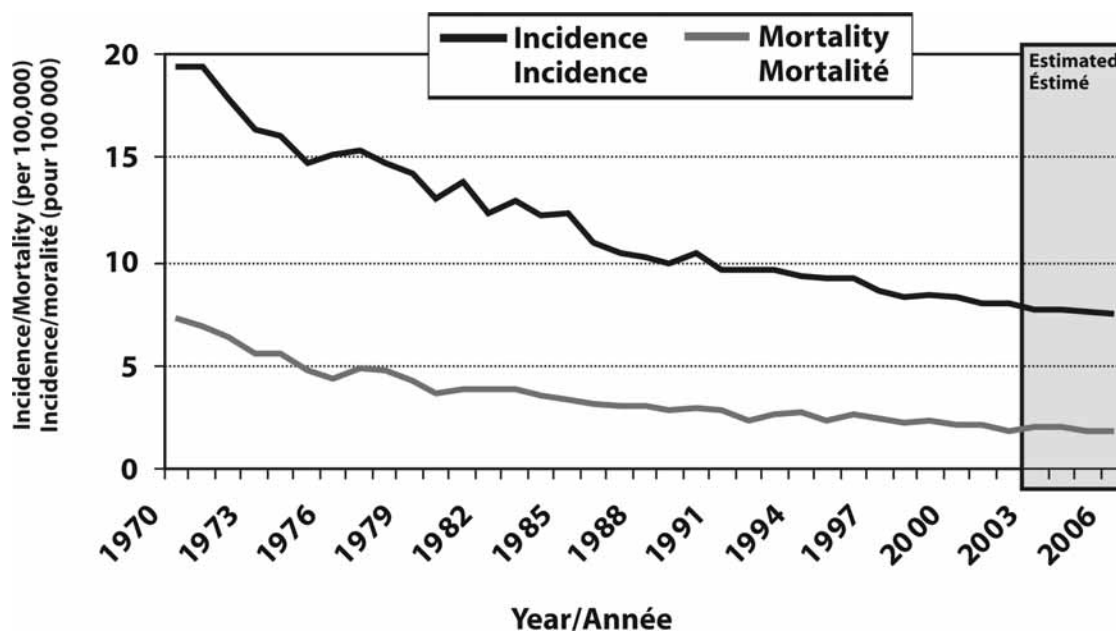
Figure 1. Taux d'incidence du cancer du col utérin et taux de mortalité par groupe d'âge au Canada, 2003



*Source: Centre for Chronic Disease Prevention and Control, Public Health Agency of Canada
 *Source : Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Agence de santé publique du Canada

Figure 2. Age-standardized cervical cancer incidence and mortality in Canada, 1970-2006

Figure 2. Taux d'incidence du cancer du col utérin et taux de mortalité standardisés pour l'âge au Canada, 1970-2006



*Source: Centre for Chronic Disease Prevention and Control, Public Health Agency of Canada
 *Source : Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Agence de santé publique du Canada

Screening and cervical cancer

Participation of Canadian women in Pap screening appears to be relatively high. In the 2003 Canadian Community Health Survey, 79% of eligible Canadian women aged 18 to 69 years reported having had a Pap test in the previous 3 years⁽⁶⁸⁾. There was some variation by jurisdiction. However, self-reports may tend to over-estimate actual participation rates by 10% to 20%⁽⁶⁹⁾. This suggests that a sizeable segment of the population goes unscreened or is underscreened.

In 1998, while approximately 40% of cervical cancer diagnoses occurred among women undergoing regular screening (every 3 years or more), the remaining 60% occurred among unscreened or underscreened women, making the failure to screen or to screen at the recommended interval the major risk factor for development of cervical cancer⁽²⁾. Screening does have limitations, however, even for those regularly screened. Conventional cytology is limited, as it depends on the abilities of both the clinician and the cytologist to collect an adequate specimen and interpret it correctly. Thereafter, follow-up and management need to be sufficient and appropriate.

Burden of cervical cancer and cervical screening

Some of the elements of organized screening programs (such as population-based information systems; supporting laboratory networks; quality assurance programs; methods for monitoring and evaluation; and participation and health promotion) exist in most jurisdictions, but only a few provinces/territories have implemented the majority of these elements. Therefore, screening in Canada remains largely opportunistic⁽⁷⁰⁾.

Under the ideal conditions of an organized population-based screening program, Pap testing is recommended for women starting at age 18 (or at the age of sexual debut) as part of a routine health examination⁽⁷¹⁾. This age of onset varies from country to country, given the extremely low rates of invasive cancer among women in their early 20s. The test is repeated annually until two consecutive negative (normal) tests are complete. It is then generally recommended that screening be repeated every 3 years to age 69. Re-screening is not required for women who have never had sexual intercourse or for those who have had a total hysterectomy and previous normal tests. It is important to note that there is variation in the recommendations for screening among jurisdictions in Canada. Given the relatively low sensitivity and specificity of a single Pap test, many practitioners choose to screen annually or biennially after three consecutive normal annual tests.

In Western countries, for each new case of invasive cancer found by cytology there are approximately 50 to 100 other cases of precursor lesions that require follow-up or management⁽⁷²⁾. Cytology results vary across the provinces and territories depending on reporting thresholds, age profile of the screened population and variations in the management or follow-up of low-grade abnormalities, which can range from immediate colposcopic examination to repeat Pap tests at 6 month intervals for up to 2 years. Higher grade abnormalities are typically referred for colposcopy and are assessed by biopsy if necessary, with treatment following on the basis of pathology.

Among jurisdictions that report the results of screening, BC typically reports some of the highest rates of cytological abnormalities. This is likely because BC is one of the few provinces

Dépistage et cancer du col utérin

La participation des Canadiennes au dépistage au moyen du test de Pap semble être relativement élevée. Dans l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2003, 79 % des Canadiennes admissibles âgées de 18 à 69 ans déclaraient avoir subi un test Pap dans les 3 années précédentes⁽⁶⁸⁾. On observe certaines variations selon les provinces. Cependant, l'autodéclaration peut tendre à surestimer de 10 % à 20 % les taux réels de participation⁽⁶⁹⁾. Un segment important de la population ne ferait donc pas l'objet d'un examen de dépistage ou serait sous-examiné.

En 1998, alors qu'environ 40 % des cancers du col utérin étaient diagnostiqués chez des femmes passant un examen régulier (tous les 3 ans ou plus souvent), les 60 % restants survenaient chez des femmes non examinées ou sous-examinées, faisant de l'absence de test de dépistage ou du non-respect des intervalles recommandés le principal facteur de risque de développement d'un cancer du col utérin⁽²⁾. Le dépistage a toutefois des limites, même pour celles qui sont examinées régulièrement. La cytologie classique est limitée parce qu'elle dépend de la capacité du clinicien et du cytologiste de prélever un échantillon satisfaisant et de l'interpréter correctement. Par la suite, le suivi et la prise en charge doivent être suffisants et adéquats.

Fardeau du cancer du col utérin et du dépistage du cancer du col

Certains des éléments des programmes organisés de dépistage (tels les systèmes d'information à l'échelle de la population, les réseaux de laboratoire de soutien, les programmes d'assurance de la qualité, les méthodes de surveillance et d'évaluation, la participation et la promotion de la santé) existent dans la plupart des provinces, mais seulement quelques provinces/territoires ont mis en place la majorité de ces éléments. Par conséquent, le dépistage au Canada demeure surtout opportuniste⁽⁷⁰⁾.

Dans le cadre idéal d'un programme organisé de dépistage à l'échelle de la population, on recommande d'intégrer le test de Pap dans l'examen médical régulier des femmes à partir de l'âge de 18 ans (ou au début de l'activité sexuelle)⁽⁷¹⁾. L'âge au moment du premier test peut varier selon les pays, compte tenu des taux extrêmement faibles de cancer infiltrant chez les femmes au début de la vingtaine. Le test est répété annuellement jusqu'à ce que deux tests négatifs (normaux) consécutifs aient été effectués. Alors, on recommande généralement que le dépistage ait lieu tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 69 ans. Il n'est pas nécessaire de réexaminer les femmes qui n'ont jamais eu de relations sexuelles ni celles qui ont subi une hystérectomie complète et dont les tests étaient normaux. Il importe de noter que les recommandations en matière de dépistage varient selon les provinces ou territoires au Canada. Compte tenu de la sensibilité et de la spécificité relativement faibles d'un seul test de Pap, de nombreux praticiens choisissent d'effectuer des tests chaque année, ou aux deux ans après trois tests annuels normaux consécutifs.

Dans les pays occidentaux, pour chaque nouveau cas de cancer infiltrant découvert par cytologie, on dénombre environ 50 à 100 autres cas de lésions précancéreuses qui exigent un suivi ou une prise en charge⁽⁷²⁾. Les résultats de la cytologie varient selon les provinces et territoires en fonction des seuils de déclaration, du profil d'âge de la population examinée et des écarts dans la prise en charge ou le suivi des anomalies de bas grade, pouvant aller d'un examen colposcopique immédiat à l'administration répétée de tests de Pap à des intervalles de 6 mois pendant jusqu'à 2 ans. Les anomalies de plus haut grade sont normalement soumises à une colposcopie et sont évaluées par biopsie si nécessaire, le traitement dépendant des résultats anatomopathologiques.

Parmi les provinces ou territoires communiquant les résultats du dépistage, la C.-B. affiche normalement certains des taux les plus élevés d'anomalies cytologiques. Cette situation vient probablement du fait que la C.-B. est

with an organized Pap smear screening program. In 2004, the BC Cancer Agency Cervical Cancer Screening Program screened 539,309 women and reported findings of mild (low-grade) atypia at a rate of 44.7 per 1,000 and moderate (or more severe) atypia at a rate of 9.9 per 1,000⁽⁷³⁾. Despite these efforts, an estimated 160 cervical cancers were diagnosed in BC in 2004⁽⁷⁴⁾.

The mechanisms for cervical cancer screening are under evaluation. Primary HPV testing and the role of liquid-based cytology are being assessed. Changes in screening approaches may be seen in the future.

Risk factors for cervical cancer

Following infection with one or more oncogenic HPV types, the risk factors for cervical cancer can be considered to fall into two overlapping categories: risk factors for the progression of HPV infection to cervical cancer and factors associated with failure of cancer or pre-cancer detection and management.

Known risk factors for the progression of HPV infection to cervical cancer largely centre on individual susceptibility, robustness of immune function and factors that can mediate these. Such factors include immunosuppression, including HIV/AIDS⁽⁷⁵⁾ and other conditions associated with immunosuppression (organ transplantation⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾, drug-induced immunosuppression⁽⁷⁹⁾, lengthy corticosteroid use⁽⁸⁰⁾), host human leukocyte antigen, p53 (tumour suppressor gene) polymorphism^(81,82), history of STI infection⁽⁸²⁾, tobacco use⁽⁸³⁾ and increased age⁽²⁾.

Risk factors associated with failure of cancer or pre-cancer detection and management include failure to screen, failure to screen at the recommended interval, false-negative results associated with screening and failure to receive appropriate follow-up of screen-detected abnormalities⁽⁸⁴⁾. Failure to screen and failure to screen at the recommended interval are associated with low education and low socio-economic status⁽⁸⁵⁾, rural/remote residence⁽⁸⁴⁾ and ethnicity (Aboriginal people, African American and Hispanic)^(13,15,86). According to one US study of women with cervical cancer, 50% had never been screened, 10% reported > 5 years since screening, 30% had a false-negative Pap test, and 10% were errors in follow-up⁽⁸⁷⁾.

HPV risk factors

Among females, both prevalent and incident HPV infections have been associated with an increasing number of sexual partners, both lifetime^(3,22,25,27,33,34,38,42,88,89) and within the previous year^(11,22,25,34,38,41,89,90). Condom use provides some, but not absolute, protection^(11,22,33,90-92). Both current and past use of tobacco has been reported as a predictor of HPV infection, but that has not been consistent^(27,33,34). The use of marijuana has also been reported as a predictor of HPV infection⁽³⁴⁾. The use of oral contraceptives has been reported both as a predictor of HPV infection^(27,29,33,88,93) and as a protective factor⁽³⁸⁾.

Other factors that have been associated with an increased risk of HPV infection are previous infection with an STI, specifically chlamydia^(22,89,93) and herpes simplex virus⁽³⁸⁾, history of sexual abuse^(22,34), early age of first sexual intercourse^(22,94), having never married⁽⁸⁸⁾, not living with a sexual partner⁽⁸⁸⁾, having never been pregnant or having been pregnant but never having delivered a child⁽⁹³⁾, having immune suppression⁽²⁹⁾ and having HIV^(95,96). Part-

l'une des rares provinces à posséder un programme organisé de dépistage par frottis de Pap. En 2004, le BC Cancer Agency Cervical Cancer Screening Program a examiné 539 309 femmes et a signalé un taux d'atypie bénigne (bas grade) de 44,7 pour 1 000 et un taux d'atypie modérée (plus grave) de 9,9 pour 1 000⁽⁷³⁾. Malgré ces efforts, on estime que 160 cancers du col utérin ont été diagnostiqués en C.-B. en 2004⁽⁷⁴⁾.

Les mécanismes de dépistage du cancer du col utérin sont en cours d'évaluation. On se penche également sur la détection primaire du VPH et le rôle de la cytologie en milieu liquide. À l'avenir, les démarches de dépistage pourraient être modifiées.

Facteurs de risque de cancer du col utérin

Après l'infection par un ou plusieurs types de VPH oncogènes, les facteurs de risque de cancer du col utérin peuvent être classés dans l'une des deux catégories suivantes qui se recouvrent partiellement : facteurs de risque de progression de l'infection à VPH vers un cancer du col utérin et facteurs associés à l'échec de la détection et de la prise en charge d'un cancer ou précancer.

Les facteurs de risque connus contribuant à la progression d'une infection à VPH vers un cancer du col utérin sont surtout liés à la susceptibilité individuelle, à la robustesse de la fonction immunitaire et à tout facteur pouvant agir à ces niveaux. Ces facteurs comprennent l'immunosuppression, y compris l'infection à VIH/sida⁽⁷⁵⁾ et les autres états pathologiques associés à l'immunosuppression (greffes d'organe⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾, l'immunosuppression produite par des médicaments⁽⁷⁹⁾, l'utilisation prolongée de corticostéroïdes⁽⁸⁰⁾), l'antigène des leucocytes humains de l'hôte, le polymorphisme p53 (gène suppresseur de tumeur)^(81,82), les antécédents d'ITS⁽⁸²⁾, l'usage du tabac⁽⁸³⁾ et le vieillissement⁽²⁾.

Au nombre des facteurs de risque associés à l'échec de la détection et de la prise en charge d'un cancer ou précancer figurent l'absence de dépistage ou le non-respect de l'intervalle recommandé, des résultats faussement négatifs lors du dépistage et l'absence de suivi adéquat des anomalies détectées au dépistage⁽⁸⁴⁾. L'absence de dépistage et le non-respect de l'intervalle recommandé sont associées à un niveau de scolarité et à un niveau socio-économique faibles⁽⁸⁵⁾, à la résidence en milieu rural/éloigné⁽⁸⁴⁾ et à l'origine ethnique (Autochtones, Afro-Américains et Hispaniques)^(13,15,86). Selon une étude américaine de femmes atteintes du cancer du col utérin, > 50 % n'avaient jamais été testées, 10 % déclaraient avoir été testées > 5 ans auparavant, 30 % avaient obtenu un résultat faussement négatif au test de Pap et dans 10 % des cas, il y avait eu des erreurs dans le suivi⁽⁸⁷⁾.

Facteurs de risque d'infection à VPH

Chez les femmes, les infections à VPH, tant existantes que nouvelles, ont été associées au nombre croissant de partenaires sexuels, non seulement au cours de la vie entière^(3,22,25,27,33,34,38,42,88,89) mais aussi au cours de l'année précédente^(11,22,25,34,38,41,89,90). L'utilisation du condom assure une certaine protection mais elle n'est pas absolue^(11,22,33,90-92). On rapporte que l'usage courant et passé de tabac est un prédicteur de l'infection à VPH, mais la corrélation n'est pas constante^(27,33,34). On a aussi signalé que l'utilisation de la marijuana est un prédicteur de l'infection à VPH⁽³⁴⁾. La prise de contraceptifs oraux semblait être un prédicteur d'infection à VPH^(27,29,33,88,93) et un facteur protecteur⁽³⁸⁾.

Parmi les autres facteurs qui ont été associés à un risque accru d'infection à VPH, citons une ITS antérieure, spécifiquement une chlamydie^(22,89,93) et une infection par le virus Herpes simplex⁽³⁸⁾, des antécédents d'abus sexuel^(22,34), une première relation sexuelle à un âge précoce^(22,94), le fait de ne jamais avoir été mariée⁽⁸⁸⁾, le fait de ne pas vivre avec un partenaire sexuel⁽⁸⁸⁾, le fait de ne jamais avoir été enceinte ou d'avoir été enceinte sans accoucher⁽⁹³⁾, le fait de souffrir d'un déficit immunitaire⁽²⁹⁾ et le fait d'être

ner characteristics, including partner's number of lifetime sex partners, are also associated with increased risk⁽⁸⁸⁾.

The risk factors for HPV infection in males have not been studied to the extent of those in females. An increasing number of previous sexual partners in the male has been identified as a risk^(33,38,49), both lifetime^(49,97) as well as recent⁽⁹⁸⁾. Being uncircumcised was also found to be a risk in some studies⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾.

Canadian sexual behaviour

When HPV immunization programs are being considered, it is important to understand when sexual activity begins among Canadian youth, as this is a risk factor for HPV infection. The Canadian Community Health Survey (CCHS) cycle 2.1⁽¹⁰⁰⁾ asked participants whether they had had sexual intercourse and, if so, to indicate their age at first sexual intercourse. The survey found the average age of first sexual intercourse among those 15 to 19 years of age to be 15.7 years for both males and females. Among 15 to 19-year old females, 1.1% reported having had sex by the age of 12 years, 3.3% by the age of 13 years and 9.0% by the age of 14 years. Among 15 to 19-year old males, 1.1%, 3.7% and 9.0% reported having had sex by the age of 12 years, 13 years and 14 years respectively.

The Canadian Youth, Sexual Health and HIV/AIDS Study consists of a questionnaire administered to classrooms of grade 7, 9 and 11 students. Classrooms are selected from schools identified by a stratified random sampling method, according to school, language of instruction, size of community, geographic location and school size. In 2002, 19% of females and 23% of males in grade 9 reported having had vaginal intercourse at least once. This increased to 40% and 46% of grade 11 boys and girls respectively⁽¹⁰¹⁾.

The Health Behaviours in School-Aged Children survey is administered to a representative sample of students in grade 6, 7, 8, 9 and 10; sexual health questions are asked to students in grade 9 and 10. In 2001-2002, 17% of grade 9 girls and 19% of boys reported having had sexual intercourse. In grade 10, this increased to 25% of girls and 27% of boys. For students in grade 10, 4% of male respondents ($n = 472$) and 1% of female respondents ($n = 623$) indicated having had sexual intercourse at ≤ 11 years⁽¹⁰²⁾.

In 2005, the Canadian Association for Adolescent Health and Ipsos Reid completed a national survey of teenagers; 27% of teens between the ages of 14 and 17 years reported being sexually active. Of these, 20% reported having had sexual activity by 15 years of age. Sexually active teens reported, on average, three partners, 24% reported that they did not use any protection against STI the last time they had engaged in sexual activity, and 16% reported that their partner had other sexual partners while they were dating⁽¹⁰³⁾.

The initiation of sexual activity, as referred to in these studies, cannot be generalized to all youth and needs to be interpreted with caution. This may be especially relevant for subpopulations such as street youth or immigrants and refugees.

infecté par le VIH^(95,96). Les caractéristiques du partenaire, notamment le nombre de partenaires sexuels à vie du partenaire, augmentent aussi le risque⁽⁸⁸⁾.

Les facteurs de risque d'infection à VPH chez les hommes n'ont pas été aussi bien étudiés que chez les femmes. Chez les hommes, un nombre croissant de partenaires sexuels antérieurs est considéré comme un risque^(33,38,49), tant à vie^(49,97) que pour la période récente⁽⁹⁷⁾. Certaines études ont aussi identifié comme facteur de risque le fait de ne pas être circoncis⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾.

Comportement sexuel des Canadiens

Quand on considère les programmes d'immunisation contre le VPH, il est important de connaître à quel moment commence l'activité sexuelle chez les jeunes Canadiens, puisqu'il s'agit d'un facteur de risque d'infection à VPH. Dans le cycle 2.1 de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC)⁽¹⁰⁰⁾ on a demandé aux participants s'ils avaient eu des relations sexuelles et, si oui, à quel âge ils avaient eu leur première relation sexuelle. L'enquête a révélé que l'âge moyen lors de la première relation sexuelle chez les 15 à 19 ans était de 15,7 ans tant pour les garçons que pour les filles. Chez les filles de 15-19 ans, 1,1 % ont déclaré avoir eu leur première relation sexuelle à 12 ans, 3,3 % à 13 ans et 9,0 % à 14 ans. Chez les garçons de 15 à 19 ans, 1,1 %, 3,7 % et 9,0 % ont déclaré avoir eu leur première relation sexuelle à 12, 13 et 14 ans, respectivement.

L'Étude sur les jeunes, la santé sexuelle, le VIH et le sida au Canada consiste en un questionnaire administré en classe à des élèves de 7^e, 9^e et 11^e années. Les classes sont choisies parmi les écoles identifiées par une méthode d'échantillonnage aléatoire stratifié, en fonction de l'école, de la langue d'enseignement, de la taille de la collectivité, de l'emplacement géographique et de la taille de l'école. En 2002, 19 % des filles et 23 % des garçons de 9^e année ont déclaré avoir eu des rapports vaginaux au moins une fois. Cette proportion passe à 40 % et à 46 % chez les garçons et les filles de 11^e année, respectivement⁽¹⁰¹⁾.

L'Étude sur les comportements liés à la santé des enfants d'âge scolaire porte sur un échantillon représentatif d'élèves des 6^e, 7^e, 8^e, 9^e et 10^e années; des questions sur la santé sexuelle sont posées aux étudiants de 9^e et 10^e années. En 2001-2002, 17 % des filles et 19 % des garçons de 9^e année ont déclaré avoir eu des relations sexuelles. En 10^e année, la proportion passait à 25 % chez les filles et à 27 % chez les garçons. Chez les élèves de 10^e année, 4 % des répondants masculins ($n = 472$) et 1 % des répondantes ($n = 623$) ont indiqué avoir eu des relations sexuelles à ≤ 11 ans⁽¹⁰²⁾.

En 2005, l'Association canadienne pour la santé des adolescents et Ipsos Reid ont mené une enquête nationale auprès des adolescents, dans le cadre de laquelle 27 % des adolescents de 14 à 17 ans ont dit être sexuellement actifs. De ce nombre, 20 % ont déclaré que leur activité sexuelle avait débuté avant l'âge de 15 ans. Les adolescents sexuellement actifs comptaient en moyenne trois partenaires, 24 % ont déclaré n'avoir utilisé aucune protection contre les ITS lors de leur dernière activité sexuelle et 16 % ont mentionné que leur partenaire avait eu d'autres partenaires sexuels durant leur période de fréquentations⁽¹⁰³⁾.

Les données sur la première relation sexuelle, telles que présentées dans ces études, ne peuvent être généralisées à l'ensemble des jeunes et doivent être interprétées avec prudence, plus particulièrement dans le cas de certaines sous-populations, telles les jeunes de la rue, les immigrants et les réfugiés.

Education/school leaving

The age at which children and adolescents leave school is important if school-based vaccination programs are to be considered. In Canada, the age requirement for compulsory education varies according to region. Up until the late 1990s the standard minimum age to leave school was 16 years. Despite having compulsory attendance enacted in the various provinces and territories this is not always an option for some children and adolescents, especially high-risk groups. Street youth are part of a vulnerable population that is likely to leave school earlier than other youth. In the Enhanced Surveillance of Canadian Street Youth Study (E-SYS) Phase 4 (2003), 66.3% of male street youth 15 to 24 years of age (691/1,042) had left school permanently (had either dropped out or been expelled), 21% of those leaving before grade 8 and 12% leaving before grade 7. Among females in the same age group, 59.6% (366/614) had permanently dropped out of or had been expelled from school, 20.2% leaving before grade 8 and 9.6% leaving before grade 7⁽¹⁰⁴⁾ (E-SYS unpublished data, Public Health Agency of Canada, 2006).

HPV quadrivalent vaccine: Gardasil™

Vaccine composition

The quadrivalent HPV vaccine, Gardasil™, consists of the L1 capsid protein of each of four HPV strains (types 6, 11, 16 and 18). A gene encoding the L1 protein of each type is expressed in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. The protein product self-assembles into a non-infectious virus-like particle (VLP) that is identical in shape and size to the natural virus. The vaccine is administered as a 0.5 mL dose, which contains the following:

HPV-6: 20 µg L1 protein
HPV-11: 40 µg L1 protein
HPV-16: 40 µg L1 protein
HPV-18: 20 µg L1 protein

The VLPs of each type are purified and adsorbed onto an aluminum-containing adjuvant (amorphous aluminum hydroxy-phosphate sulfate 225 µg). The formulation also includes sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate and water for injection. The product does not contain preservative or antibiotics, and the packaging is latex-free.

The vaccine should be stored at +2° C to +8° C and should not be frozen.

Vaccine efficacy

Immunogenicity: Immune correlates for protection against HPV are unknown. However, it is known that VLPs are highly immunogenic and that in studies reported to date VLP-immunized individuals have made anti-VLP antibody responses substantially greater than those identified in natural infections⁽¹⁰⁵⁾. HPV serologic assays rely on detection of specific serum immunoglobulin G (IgG) anti-L1 VLP antibodies. Immunogenicity is measured using a specific assay for neutralizing antibodies against epitopes for each HPV genotype. Most studies have used a type-specific competitive Luminex immunoassay (cLIA)⁽¹⁰⁶⁾. The results are consistent only with each HPV type and cannot be compared across types. Therefore, the geometric mean titres (GMTs) cannot be directly compared among types. These assays are not readily available and are, at present, only being done by the vaccine's manufacturer.

Fréquentation scolaire/fin des études

L'âge auquel les enfants et adolescents quittent l'école est important si on envisage des programmes de vaccination en milieu scolaire. Au Canada, l'âge obligatoire de fréquentation scolaire varie selon les régions. Jusque vers la fin des années 90, l'âge minimum autorisé pour quitter l'école était de 16 ans. Même si la fréquentation scolaire est obligatoire dans divers provinces et territoires, ce n'est pas toujours une option pour certains enfants et adolescents, surtout dans les groupes à risque élevé. Les jeunes de la rue font partie de la population vulnérable portée à quitter l'école plus tôt que les autres jeunes. Dans la phase 4 (2003) de l'Étude sur la surveillance accrue des jeunes de la rue au Canada (SAJRC), 66,3 % jeunes de la rue de sexe masculin entre 15 et 24 ans (691/1 042) avaient quitté l'école prématurément (décrochage ou expulsion), 21 % d'entre eux ayant quitté avant la 8e année et 12 % avant la 7e année. Chez les répondantes du même groupe d'âge, 59,6 % (366/614) avaient décroché ou avaient été expulsées, 20,2 % ayant quitté avant la 8e année et 9,6 % avant la 7e année⁽¹⁰⁴⁾ (données non publiées de SAJRC, Agence de santé publique du Canada, 2006).

Le vaccin quadrivalent contre le VPH : Gardasil™

Composition du vaccin

Le vaccin anti-VPH quadrivalent, Gardasil™, consiste en une protéine L1 de la capsid de chacune des quatre souches de VPH (types 6, 11, 16 et 18). Un gène codant la protéine L1 de chaque type est exprimé dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Le produit protéique s'auto-assemble en une pseudoparticule virale (PPV) non infectieuse identique dans sa morphologie et sa taille au virus naturel. Le vaccin est administré en dose de 0,5 mL et renferme les composants suivants :

VPH-6 : 20 µg de protéine L1
VPH-11 : 40 µg de protéine L1
VPH-16 : 40 µg de protéine L1
VPH-18 : 20 µg de protéine L1

Les PPV de chaque type sont purifiées et adsorbées dans un adjuvant à base d'aluminium (225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe). La préparation contient aussi du chlorure de sodium, de la L-histidine, du polysorbate 80, du borate de sodium et de l'eau pour l'injection. Le produit ne renferme aucun agent de conservation ni antibiotique et il n'y a pas de latex dans l'emballage.

Le vaccin devrait être conservé entre +2 °C et +8 °C et ne devrait pas être congelé.

Efficacité du vaccin

Immunogénicité : Les corrélats immunitaires de la protection contre le VPH ne sont pas connus. On sait cependant que les PPV sont fortement immunogènes et que, dans les études présentées jusqu'à maintenant, les sujets ayant reçu des PPV ont produit des titres d'anticorps anti-PPV beaucoup plus élevés que les titres observés dans des infections naturelles⁽¹⁰⁵⁾. Les dosages sérologiques du VPH se fondent sur la détection d'anticorps PPV sériques spécifiques anti-PPV L1 de la classe des immunoglobulines G (IgG). L'immunogénicité est mesurée au moyen d'un dosage spécifique des anticorps contre les épitopes neutralisants de chaque génotype de VPH. La plupart des études ont utilisé un dosage immunologique compétitif spécifique au type Luminex (cLIA)⁽¹⁰⁶⁾. Les résultats ne concordent que pour chaque type de VPH et ne peuvent être comparés pour différents types. Par conséquent, les titres moyens géométriques (TMG) ne peuvent être comparés directement d'un type à l'autre. Ces dosages ne sont pas facilement accessibles et ne sont actuellement effectués que par le fabricant du vaccin.

Immunogenicity and efficacy data are available for women aged 16 to 26 years through the Gardasil™ Phase II and Phase III trials. Immunogenicity data are also available for females aged 9 to 15 years from bridging studies. There are also bridging studies in males. Bridging studies attempt to determine whether the immunogenicity is the same in these younger populations as in the population for which both immunogenicity and efficacy data are available and are used to infer efficacy in the group in which only immunogenicity studies have been conducted. One month after the third dose in the series, almost all ($\geq 99.5\%$) subjects in the studies had seroconverted to all four of the vaccine HPV types. The final antibody titres against all four vaccine HPV types 1 month after series completion (i.e., the third dose) were each 10 to 100 times higher than corresponding antibodies produced by natural infection. The bridging studies revealed that cLIA anti-HPV GMTs in adolescent boys and girls (9 to 15 years of age) were 2 to 3 fold higher than the GMTs in adults. Seroconversion rates in adolescents were over 99% for all four HPV vaccine types.

Efficacy: The efficacy of Gardasil™ was studied in four clinical trials in women 16 to 26 years of age (Table 3)⁽¹⁰⁵⁾. This included a Phase II study of a monovalent HPV-16 vaccine^(107,108), Phase II study⁽¹⁰⁹⁾ of the quadrivalent HPV vaccine Gardasil™ and then two Phase III studies⁽¹⁰⁵⁾ of Gardasil™. These were randomized, double-blind, placebo controlled studies. The study populations were geographically widespread; subjects were enrolled in North America, Latin America, Europe and the Asian-Pacific regions. Participants had to have had a limited number of lifetime sexual partners (0 to 5 or 1 to 5 depending on the study).

Table 3. Gardasil™ clinical trials*

Protocol		Number of subjects	
		Vaccine	Placebo
005	Phase II monovalent HPV-16	1,193	1,198
007	Phase II quadrivalent HPV-6, -11, -16, -18	280	275
013	Phase III quadrivalent HPV-6, -11, -16, -18	2,717	2,725
015	Phase III quadrivalent HPV-6, -11, -16, -18	6,082	6,075

* Health Canada approved Gardasil™ Product Monograph⁽¹⁰⁵⁾

Subjects were enrolled regardless of their baseline HPV status. Subjects identified as already infected with a vaccine HPV type were not eligible for prophylactic efficacy evaluations for that type of HPV, but they were eligible for other evaluations. This type of enrollment allowed for differing evaluations that might approximate how a prophylactic vaccine would be used in a population in which routine HPV detection and typing is not available. In the per protocol efficacy (PPE) evaluation, subjects were HPV naïve at day 1 and remained free of HPV infection throughout the vaccination series (i.e., three doses). Endpoint assessment started 7 months after the first dose (i.e., 1 month after series completion). This would approximate adolescents or adults who received a full course of vaccine prior to exposure to vaccine types. An HPV-naïve modified intention to treat (MITT) provided a supportive analysis. In this analysis, those who were naïve to relevant HPV types at day 1 were included, and case counting began at 1 month after the first dose of vaccine rather than 7 months after series completion. This analysis would approximate adolescents or adults who received one dose or more of vaccine prior to exposure to types of HPV that are contained in the vaccine. Endpoints between month 1 and month 7 were evaluated. A smaller sample of the population did not complete the

Des données d'immunogénéicité et d'efficacité ont été obtenues pour les femmes de 16 à 26 ans dans le cadre des essais de phase II et de phase III de Gardasil^{MC}. Des données d'immunogénéicité sont aussi disponibles pour les filles de 9 à 15 ans et proviennent d'études comparatives (bridging studies). On a aussi effectué des études comparatives chez les hommes. Les études comparatives s'efforcent de déterminer si l'immunogénéicité est la même chez ces populations plus jeunes que dans la population pour laquelle les données d'immunogénéicité et des données d'efficacité ont été recueillies et on s'en sert pour déduire l'efficacité dans le groupe ayant fait seulement l'objet d'études d'immunogénéicité. Un mois après l'administration de la troisième dose de la série, presque tous ($\geq 99,5\%$) les sujets dans les études avaient développé des anticorps contre les quatre types de VPH du vaccin. Les titres finals d'anticorps contre les quatre types de VPH du vaccin un mois après l'achèvement de la série (c.-à-d. la troisième dose) étaient chacun 10 à 100 fois plus élevés que les anticorps correspondants produits par l'infection naturelle. Les études comparatives ont révélé que les TMG des anticorps anti-VPH dosés par cLIA chez les adolescents et adolescentes (9 à 15 ans) étaient 2 à 3 fois plus élevés que les TMG chez les adultes. Les taux de séroconversion chez les adolescents étaient de plus de 99 % pour les quatre types de VPH du vaccin.

Efficacité : L'efficacité de Gardasil^{MC} a été étudiée dans quatre essais cliniques chez des femmes de 16 à 26 ans (tableau 3)⁽¹⁰⁵⁾. Ces essais comprenaient une étude de phase II du vaccin monovalent contre le VPH 16^(107,108), une étude de phase II⁽¹⁰⁹⁾ du vaccin quadrivalent anti-VPH Gardasil^{MC}, puis deux études de phase III⁽¹⁰⁵⁾ de Gardasil^{MC}. Ces études étaient des essais randomisés à double insu contrôlés contre placebo. Les populations étudiées étaient dispersées géographiquement, les sujets ont été recrutés en Amérique du Nord, en Amérique latine, en Europe et dans la région de l'Asie et du Pacifique. Les participants devaient avoir eu un nombre limité de partenaires sexuels à vie (0 à 5 ou 1 à 5 selon l'étude).

Tableau 3. Essais cliniques de Gardasil^{MC}*

Protocole		Nombre de sujets	
		Vaccine	Placebo
005	Phase II, vaccin monovalent contre le VPH 16	1 193	1 198
007	Phase II, vaccin quadrivalent contre les VPH 6, 11, 16, 18	280	275
013	Phase III, vaccin quadrivalent contre les VPH 6, 11, 16, 18	2 717	2 725
015	Phase III, vaccin quadrivalent contre les VPH 6, 11, 16, 18	6 082	6 075

* Monographie de produit Gardasil^{MC} approuvée par Santé Canada⁽¹⁰⁵⁾

Les sujets ont été recrutés sans égard à leur statut initial à l'égard du VPH. Les sujets identifiés comme déjà infectés par un type de VPH contenu dans le vaccin n'étaient pas admissibles aux évaluations d'efficacité prophylactique de ce type de VPH, mais ils étaient admissibles aux autres évaluations. Ce type de recrutement a permis d'effectuer des évaluations distinctes pouvant s'approcher de l'utilisation qu'on ferait d'un vaccin prophylactique dans une population qui n'a pas accès à des services de détection et de typage systématiques du VPH. Dans l'évaluation de l'efficacité selon le protocole, les sujets étaient naïfs (non porteurs du VPH) au jour 1 et sont demeurés sans infection à VPH tout au long de la série vaccinale (c.-à-d. trois doses). L'évaluation des paramètres a commencé 7 mois après l'administration de la première dose (soit un mois après l'achèvement de la série). Cette méthode permet de simuler la situation des adolescents ou des adultes qui reçoivent une série complète de vaccins avant d'être exposés aux types contenus dans le vaccin. Une évaluation des patients naïfs pour le VPH en intention de traiter modifiée (MITT) fournit une analyse de soutien. Dans cette analyse, ceux qui étaient naïfs pour les types de VPH le jour 1 ont été inclus et le décompte des cas a commencé un mois après l'administration de la première dose du vaccin plutôt que 7 mois après l'achèvement de la série. Cette analyse donnerait un aperçu approximatif de la situation des adolescents ou des adultes qui ont reçu une dose ou plus du vaccin avant l'exposition aux types de VPH contenus

protocol as specified, received fewer than three doses, had no follow-up after month 7 or were infected during the course of vaccination.

The primary endpoints for HPV-16- and HPV-18-related cervical cancer were HPV-16-related and HPV-18-related cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 and adenocarcinoma in situ (AIS). These were surrogate markers for cervical cancer as they are obligate precursors to cervical cancer caused by HR HPV types. Vaginal and vulvar cancer precursor lesions (vulvar intraepithelial neoplasia [VIN] and vaginal intraepithelial neoplasia [VaIN]) were also endpoints that were evaluated, as were genital warts. The follow-up period for the Gardasil™ Phase III trials was 36 months. Of the women who were enrolled and randomly assigned to conditions, 12% to 16% failed to complete the 3 years of follow-up.

Persistent HPV-6, -11, -16 or -18 infection was also a primary endpoint for analysis. This was defined as follows:

1. two or more cervical, vaginal or external genital samples collected at consecutive visits at least 4 months apart testing positive by PCR assay for the same viral genotype (HPV-6, -11, -16, -18);
2. a biopsy specimen showing an HPV-related lesion as well as HPV-6, -11, -16 or -18 DNA detected in the same lesion; or
3. a cervical, vaginal or external genital sample positive for HPV -6, -11, -16 or -18 DNA at the last visit before being lost to follow-up.

These specific infection endpoints were evaluated in the two Phase II studies. The efficacy of prevention of persistent HPV 6, 11, 16 or 18 at the end of the study (about 2.5 years after series completion) was 89% (95% CI: 73% to 96%)

Efficacy against cervical cancer: In the composite Phase II and Phase III studies, prevention of HPV-16- and HPV-18-related cervical cancer surrogates (CIN 2, CIN3 or AIS) was 100% (95% CI: 93% to 100%) and 99% (95% CI :93% to 100%) in the PPE and MITT analyses respectively (Table 4)⁽¹⁰⁵⁾.

dans le vaccin. Les paramètres mesurés entre le mois 1 et le mois 7 ont été évalués. Un échantillon plus petit de la population n'a pas terminé le protocole spécifié, a reçu moins de trois doses, n'a pas fait l'objet d'un suivi après le mois 7 ou a été infecté durant la série vaccinale.

Les paramètres primaires du cancer du col utérin dû au VPH 16 et au VPH 18 étaient les néoplasies intra-épithéliales cervicales (NIC) 2/3 dues au VPH 16 et au VPH 18 et les adénocarcinomes in situ (AIS). Ce sont des marqueurs de substitution du cancer du col utérin puisqu'ils sont des précurseurs obligatoires du cancer du col utérin causé par des types de VPH à RE. Les lésions précurseurs du cancer du vagin et de la vulve (néoplasie intra-épithéliale de la vulve [NIV] et néoplasie intra-épithéliale du vagin [NIVA]) étaient aussi des paramètres évalués, de même que les verrues génitales. La période de suivi pour les essais de phase III de Gardasil^{MC} était de 36 mois. Parmi les femmes recrutées et assignées aléatoirement aux diverses conditions d'étude, de 12 % à 16 % n'ont pas mené à terme le suivi de 3 ans.

Une infection persistante par les types 6, 11, 16 ou 18 du VPH était aussi un paramètre primaire analysé. Ce paramètre était défini comme suit :

1. deux échantillons cervicaux, vaginaux ou génitaux externes ou plus prélevés lors de visites consécutives à au moins 4 mois d'intervalle qui se sont révélés positifs par PCR pour le même génotype viral (VPH 6, 11, 16, 18),
2. une pièce de biopsie montrant une lésion due au VPH ainsi que la détection d'ADN du VPH 6, 11, 16 ou 18 dans la même lésion ou
3. un échantillon cervical, vaginal ou génital externe positif pour l'ADN du VPH 6, 11, 16 ou 18 à la dernière visite avant que le sujet ne soit perdu de vue.

Ces paramètres spécifiques d'infection ont été évalués dans les deux études de phase II. L'efficacité de la prévention d'une infection persistante par les VPH 6, 11, 16 ou 18 à la fin de l'étude (environ 2,5 ans après l'achèvement de la série) était de 89 % (IC à 95 % : 73 % à 96 %)

Efficacité contre le cancer du col utérin : Dans les études composites de phase II et de phase III, la prévention des marqueurs de substitution du cancer du col utérin dû aux VPH 16 et VPH 18 (NIC 2, NIC 3 ou AIS) était de 100 % (IC à 95 % : 93 % à 100 %) et de 99 % (IC à 95 % : 93 % à 100 %) dans les analyses PPE et MITT, respectivement (tableau 4)⁽¹⁰⁵⁾.

Table 4. Gardasil™ clinical trials: efficacy, HPV-16 and HPV-18-related cervical cancer (protocols 005, 007, 013, 015)*

Tableau 4. Essais cliniques de Gardasil^{MC} : efficacité, cancer du col utérin dû aux VPH 16 et VPH 18 (protocoles 005, 007, 013, 015)*

Pop	Endpoint		Gardasil™ Cases (n = 9,342)	Placebo Cases (n = 9,400)	Efficacy (95% CI)	
Pop	Paramètre		Cas de Gardasil ^{MC} (n = 9 342)	Cas placebo (n = 9 400)		Efficacité (IC à 95 %)
PPE	HPV 16/18-related CIN 2/3 or AIS	NIC 2/3 ou AIS dû aux VPH 16/18	0	53	100% (95% CI 93-100%)**	100% (IC à 95 % 93-100%)**
	HPV 16-related CIN 2/3 or AIS	NIC 2/3 ou AIS dû au VPH 16	0	44	100% (95% CI 92-100%)	100% (IC à 95 % 92-100 %)
	HPV 18-related CIN 2/3 or AIS	NIC 2/3 ou AIS dû au VPH 18	0	14	100% (95% CI 70-100%)	100% (IC à 95 % 70-100 %)
HN-MITT	HPV 16/18-related CIN 2/3 or AIS	NIC 2/3 ou AIS dû aux VPH 16/18	1	81	99% (95% CI 93-100%)	99 % (IC à 95 % 93-100 %)

CI = Confidence interval; PPE = Per Protocol Efficacy; HN-MITT = HPV-Naïve Modified Intention-to-treat

CIN = cervical intraepithelial neoplasia; AIS = adenocarcinoma in situ

*data on file, Merck Frosst Canada, Dr. James Mansi, December 12, 2006

** Health Canada approved Gardasil™ Product Monograph⁽¹⁰⁵⁾

IC = Intervalle de confiance; PPE = Efficacité selon protocole; HN-MITT = Intention de traiter modifiée – patients naïfs pour le VPH

NIC = néoplasie intra-épithéliale cervicale; AIS = adénocarcinome in situ

* données au dossier, Merck Frosst Canada, D' James Mansi, 12 décembre 2006

** Monographie du produit Gardasil^{MC} approuvée par Santé Canada⁽¹⁰⁵⁾

Efficacy against external genital lesions (EGL) including genital warts, VIN and VaIN: In the combined data set from Phase II and Phase III studies, efficacy against EGL related to HPV-6, -11, -16 or -18, including warts, and to VIN and VaIN was 99% (95% CI: 95% to 100%) in the PPE and 95% in the MITT analysis (95% CI: 90% to 98%) (Table 5)⁽¹⁰⁵⁾. Slight variations in the dosing regimen did not affect efficacy. The only dosing requirements for inclusion in the PPE population were receipt of three doses of vaccine or placebo within a 1-year time frame. Efficacy was observed uniformly across all the ethnic groups and sexual behaviour patterns and regardless of co-infection with other common STI pathogens.

Efficacité contre les lésions génitales externes (LGE), y compris les verrues génitales, les NIV et les NIVa : Selon l'ensemble de données combinées des études de phase II et de phase III, l'efficacité contre les LGE dues aux VPH 6, 11, 16 ou 18, y compris les verrues génitales et les NIV et NIVa, était de 99 % (95 % IC : 95 % à 100 %) dans l'analyse PPE et de 95 % dans l'analyse MITT (IC à 95 % : 90 % à 98 %) (tableau 5)⁽¹⁰⁵⁾. De légères variations dans le régime posologique n'ont eu aucun effet sur l'efficacité. Les seules exigences posologiques pour l'inclusion dans la population PPE étaient la réception de trois doses du vaccin ou du placebo dans un délai d'un an. L'efficacité a été observée uniformément dans tous les groupes ethniques et les profils de comportement sexuel et sans égard à la co-infection par d'autres pathogènes courants à l'origine d'ITS.

Table 5. Gardasil™ clinical trials: efficacy against HPV 6/11/16/18-related external genital lesions (EGL) (protocols 007, 013, 015)*

Tableau 5. Essais cliniques de Gardasil™ : efficacité contre les lésions génitales externes (LGE) dues aux VPH 6/11/16/18 (protocoles 007, 013, 015)*

Pop	Endpoint		Gardasil™ Cases (n = 7,897)	Placebo Cases (n = 7,899)	Efficacy (95% CI)	
Pop	Paramètre		Cas de Gardasil™ (n = 7 897)	Cas placebo (n = 7 899)	Efficacité (IC à 95 %)	
PPE	HPV 6/11/16/18-related EGL	LGE dues aux VPH 6/11/16/18	1	113	99% (95% CI 95-100%)	99 % (IC à 95 % 95-100 %)
	HPV 6/11-related EGL	LGE dues aux VPH 6/11	1	97	99% (95% CI 94-100%)	99 % (IC à 95 % 94-100 %)
	HPV 16-related EGL	LGE dues au VPH 16	0	26	100% (95% CI 85-100%)	100 % (IC à 95 % 85-100 %)
	HPV 18-related EGL	LGE dues au VPH 18	0	9	100% (95% CI 50-100%)	100 % (IC à 95 % 50-100 %)
	HPV 6/11/16/18-genital warts	L'Verrues génitales dues aux VPH 6/11/16/18	1	91	99% (95% CI 94-100%)**	99 % (IC à 95 % 94-100 %)**
HN-MITT	HPV 6/11/16/18-related EGL	LGE dues aux VPH 6/11/16/18	9	174	95% (95% CI 90-98%)	99 % (IC à 95 % 90-98 %)

* data on file, Merck Frosst Canada, Dr. James Mansi, December 12, 2006

** Health Canada approved Gardasil™ Product Monograph⁽¹⁰⁵⁾

* données au dossier, Merck Frosst Canada, D' James Mansi, 12 décembre 2006

** Monographie du produit Gardasil™ approuvée par Santé Canada⁽¹⁰⁵⁾

In summary, the prophylactic administration of vaccine had high efficacy in preventing persistent infection with HPV types contained in the vaccine, AIS and CIN 2/3 related to the vaccine types, as well as against EGL such as genital warts, VIN and VaIN.

Duration of protection: A subset of participants (n = 241) in the Phase II quadrivalent HPV vaccine study (protocol 007) has been followed for 60 months after dose 1 with high sustained vaccine efficacy and no evidence of waning immunity (Table 6)^(105,110).

From the peak antibody titres 1 month after dose 3, there is a detectable decline in antibody levels until about month 18, when the titres appear to plateau for the rest of the 5-year follow-up period. This plateau is well above the titres observed in women who have had naturally acquired HPV infection for types 11 and 16 but is approximately the same as for natural infection for types 6 and 18 (Figure 3)⁽¹⁰⁵⁾.

En résumé, l'administration prophylactique du vaccin s'est avérée très efficace pour prévenir l'infection persistante par les types de VPH contenus dans le vaccin, l'AIS et les CIN 2/3 dues aux types dans le vaccin, ainsi que contre les LGE, telles les verrues génitales, la NIV et la NIVa.

Durée de la protection : Un sous-ensemble de participantes (n = 241) à la phase II de l'étude sur le vaccin quadrivalent anti-VPH (protocole 007) a été suivi pendant 60 mois après l'administration de la dose 1 et on a observé une forte efficacité soutenue du vaccin sans indication d'affaiblissement de l'immunité (tableau 6)^(105,110).

Après que les titres d'anticorps aient culminé, 1 mois après la dose 3, on constate un déclin marqué environ jusqu'au mois 18, alors que les titres semblent se stabiliser pour le reste de la période de suivi de 5 ans. Ce plateau est très au-dessus des titres observés pour les types 11 et 16 chez les femmes qui ont eu des infections naturelles à VPH, mais ils sont à peu près les mêmes que pour les infections naturelles par les types 6 et 18 (figure 3)⁽¹⁰⁵⁾.

Table 6. Efficacy of Gardasil™ over 5-year follow-up for per protocol participants (protocol 007)

Tableau 6. Efficacité de Gardasil™ pendant un suivi de 5 ans chez les sujets participant au protocole (protocole 007)

Endpoint	Paramètres	Gardasil™	Gardasil™	Placebo	Placebo	Efficacy (95% CI)	
		n	Cases	n	Cases		
		Gardasil™ ^{MC}	Cas de Gardasil™ ^{MC}	Placebo n	Cas placebo		Efficacité (IC à 95 %)
Infection or disease	Infection ou maladie	235	2	233	46	96% (95% CI 84-100%)	96 % (IC à 95 % 84-100 %)
Infection	Infection	235	2	233	45	96% (95% CI 83-100%)	96 % (IC à 95 % 83-100 %)
Disease	Maladie	235	0	233	6	100% (95% CI 12-100%)	100 % (IC à 95 % 12-100 %)
CIN 1-3	NIC 1/3	235	0	233	3	100% (<0-100%)	100 % (<0-100 %)
Condyloma	Condylome	235	0	233	3	100% (<0-100%)	100 % (<0-100 %)
Endpoints by HPV type	Paramètres par type de VPH						
HPV 6	VPH 6	214	0	209	17	100% (95% CI 76-100%)	100 % (IC à 95 % 76-100 %)
HPV 11	VPH 11	214	0	209	3	100% (95% CI <0-100%)	100 % (IC à 95 % <0-100 %)
HPV 16	VPH 16	199	1	198	28	97% (95% CI 79-100%)	97 % (IC à 95 % 79-100 %)
HPV 18	VPH 18	224	1	224	11	91% (95% CI 36-100%)	91 % (IC à 95 % 36-100 %)

Two vaccine cases:
 ■ HPV 18 infection at months 12 and 18, subsequent time points tested HPV DNA-negative
 ■ HPV 16(+) at the last visit on record (month 36) without confirmed persistence

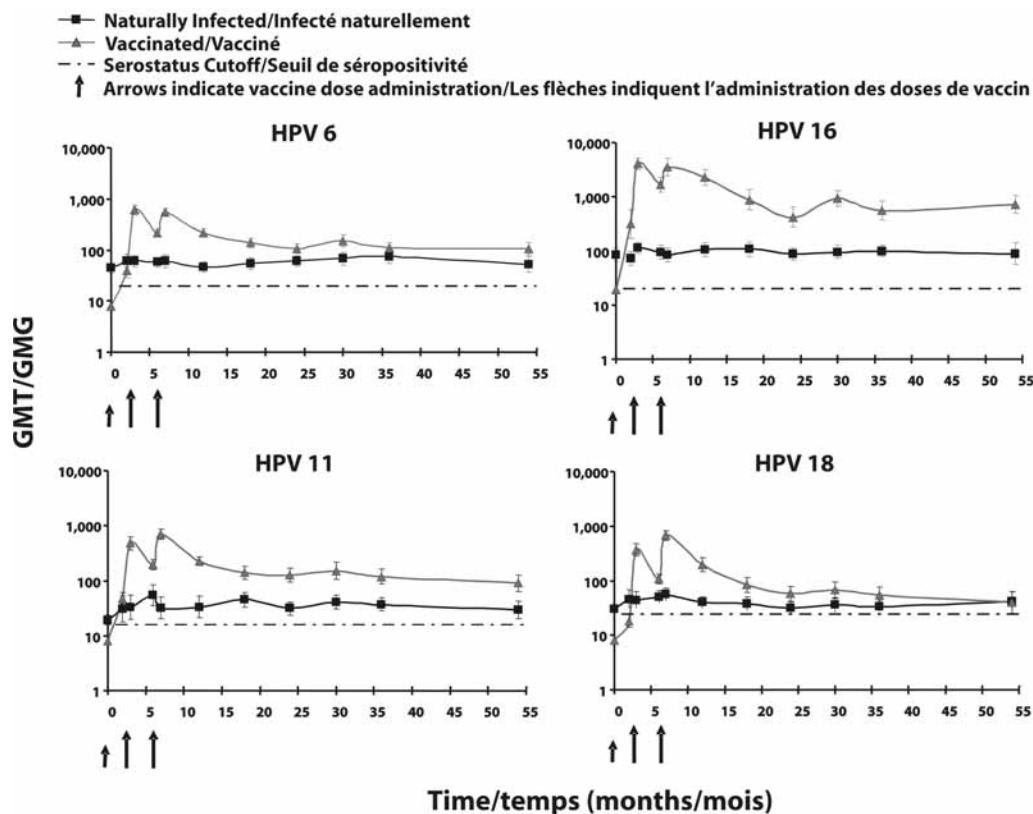
Deux cas dus au vaccin :
 ■ Infection à VPH 18 aux mois 12 et 18, sujet négatif pour le VPH à des points subséquents dans le temps
 ■ VPH 16(+) à la dernière visite selon le dossier (mois 36) sans persistance confirmée

*Adapted from Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al.⁽¹¹⁰⁾

*Adapté de Villa LL, Costa RLR, Petta CA et coll.⁽¹¹⁰⁾

Figure 3. Antibody titres (cLIA) following vaccination or natural infection

Figure 3. Titres des anticorps (cLIA) après vaccination ou infection naturelle



*Data on file, Merck Frosst Canada, Dr. James Mansi, 29 November, 2006

*Données au dossier, Merck Frosst Canada, D' James Mansi, 29 novembre, 2006

Efficacy in women who have had previous HPV infection or have current HPV infection: Because participants were enrolled into the clinical trials even if they were HPV DNA or antibody positive, it was possible to evaluate vaccine efficacy against cervical cancer surrogate CIN 2/3 in women already infected with a vaccine type at the time of vaccination. At baseline, 27% of participants in the clinical trials had evidence of past or current infection with a vaccine HPV type. There was no clear evidence that this vaccine protected against disease caused by HPV types for which the subjects were already seropositive and/or HPV DNA positive⁽¹⁰⁵⁾. The use of prophylactic vaccine does not prevent the consequences of current HPV infection.

No efficacy has been demonstrated against disease due to HPV types not contained in the vaccine.

Vaccine safety and adverse events

Detailed safety data were acquired in clinical trials by use of a daily diary for 14 days after each injection. Table 7 lists the vaccine-related adverse experiences that were observed among female recipients of Gardasil™ at a frequency of at least 1.0% and at a greater frequency than observed among female placebo recipients. Gardasil™ is safe and well tolerated. Local injection site reactions included pain, redness or swelling and were reported more often among the recipients of the vaccine than among the recipients of the placebo. The majority (94%) of injection-site adverse experiences reported in female recipients of Gardasil™ were mild to moderate in intensity (Table 7)⁽¹⁰⁵⁾. Systemic adverse events such as headache or fatigue were reported by a similar proportion in the vaccine and placebo recipients.

Table 7. Vaccine-related injection site and systemic adverse experience in female study participants*

	Gardasil™ (n = 5,088) %	Aluminum-Containing Placebo (n = 3,470) %	Saline Placebo (n = 320) %
Adverse Experience (1 to 5 Days Postvaccination)			
<i>Injection Site</i>			
Pain	83.9	75.4	48.6
Swelling	25.4	15.8	7.3
Erythema	24.6	18.4	12.1
Pruritus	3.1	2.8	0.6
	Gardasil™ (n = 5,088) %	Placebo** (n = 3,790) %	
Adverse Experience (1 to 15 Days Postvaccination)			
<i>Systemic</i>			
Fever (≥37.8°C)	10.3	8.6	
Nausea	4.2	4.1	
Dizziness	2.8	2.6	
Diarrhea	1.2	1.5	

* Health Canada approved Gardasil™ Product Monograph⁽¹⁰⁵⁾
** Aluminum and non-aluminum containing placebo.

Serious adverse events were rarely related to the vaccine. The proportions of subjects reporting a serious adverse event were similar in the vaccine and placebo groups, as were the types of serious adverse event reported. There were five serious events among 11,640 Gardasil™ vaccine recipients and two among

Efficacité chez les femmes ayant eu une infection antérieure à VPH ou ayant présentement une infection à VPH : Étant donné que les participantes ont été recrutées pour les essais cliniques même si elles étaient positives pour l'ADN du VPH ou les anticorps anti-VPH, il a été possible d'évaluer l'efficacité du vaccin contre le marqueur du cancer du col utérin, la NIC 2/3 chez les femmes déjà infectées par un type contenu dans le vaccin au moment de la vaccination. Au départ, 27 % des participantes aux essais cliniques montraient les signes d'une infection passée ou courante à un type de VPH contenu dans le vaccin. Rien n'indiquait que ce vaccin protégeait contre la maladie causée par les types de VPH pour lesquels les sujets étaient déjà séropositifs et/ou positifs pour l'ADN⁽¹⁰⁵⁾. L'utilisation d'un vaccin prophylactique n'élimine pas les conséquences d'une infection active par le VPH.

Aucune efficacité n'a été démontrée contre la maladie due aux types de VPH non contenus dans le vaccin.

Innocuité du vaccin et effets indésirables

Des données détaillées sur l'innocuité ont été recueillies dans les essais cliniques au moyen d'un journal quotidien rempli pendant 14 jours après chaque injection. Le tableau 7 dresse la liste des effets indésirables liés au vaccin qui ont été observés chez les femmes vaccinées par Gardasil^{MC} et qui sont survenus à une fréquence d'au moins 1,0 % et à une plus grande fréquence que celle observée chez les femmes auxquelles un placebo a été administré. Gardasil^{MC} est sûr et bien toléré. Les réactions locales au point d'injection comprennent douleur, érythème ou œdème et ont été signalées plus souvent chez les vaccinées que chez les membres du groupe placebo. La majorité (94 %) des effets indésirables au point d'injection signalés chez les femmes qui ont reçu Gardasil^{MC} étaient d'intensité légère à modérée (tableau 7)⁽¹⁰⁵⁾. Les effets indésirables systémiques, tels maux de tête ou fatigue, ont été signalés en proportion égale chez les vaccinées et chez celles qui ont reçu un placebo.

Tableau 7. Effets indésirables au point d'injection et généraux du vaccin chez les participantes à l'étude*

	Gardasil ^{MC} (n = 5 088) %	Placebo contenant de l'aluminium (n = 3 470) %	Placebo salin (n = 320) %
Effets indésirables (1 à 5 jours après la vaccination)			
<i>Point d'injection</i>			
Douleur	83,9	75,4	48,6
Enflure	25,4	15,8	7,3
Érythème	24,6	18,4	12,1
Prurit	3,1	2,8	0,6
	Gardasil ^{MC} (n = 5 088) %	Placebo** (n = 3 790) %	
Effets indésirables (1 à 15 jours après vaccination)			
<i>Généraux</i>			
Fièvre (≥37,8°C)	10,3	8,6	
Nausée	4,2	4,1	
Étourdissements	2,8	2,6	
Diarrhée	1,2	1,5	

* Monographie du produit Gardasil^{MC} approuvée par Santé Canada⁽¹⁰⁵⁾
** Placebo avec et sans aluminium

De graves effets indésirables ont rarement été associés au vaccin. Les proportions de sujets déclarant un grave effet indésirable étaient semblables dans les groupes de vaccinées et placebo, tout comme les types des effets indésirables graves signalés. Cinq événements sérieux chez les 11 640 vaccinées par Gardasil^{MC} et deux parmi les 9 578 qui ont reçu le placebo

9,578 placebo recipients that were considered possibly, probably or definitely related to the injection. The five in the Gardasil™ group were bronchospasm (possibly related), gastroenteritis (possibly related), headache/hypertension (definitely related), vaginal hemorrhage (probably related) and injection site pain/movement impairment (probably related). There was no evidence that vaccination resulted in allergic reactions or other immune-mediated diseases.

During the course of the combined studies involving 21,464 male and female participants, 10 subjects in the vaccine group and seven in the placebo group died. None of these deaths were considered to be vaccine related. Deaths were due to trauma, suicide, pulmonary embolus, infection, cancer, a complication of cesarean section and an arrhythmia.⁽¹⁰⁵⁾

New medical conditions: There was no difference between the vaccination and placebo groups with respect to development of new medical conditions during the course of the studies.

Vaccination during pregnancy: During the course of the Phase III studies there were 1,115 subjects who became pregnant in the Gardasil™ group and 1,151 in the placebo group. Pregnancy was an exclusion criterion for entering the trial, but these women were found to be pregnant during the study. Further vaccination was delayed until completion of the pregnancy. The proportion of spontaneous abortion was similar in both groups (26%). Congenital anomalies were noted in 15 of the vaccine group and 16 in the placebo group. None were considered to be related to the vaccine. These rates of congenital anomalies were the same as in surveillance registries.

Vaccination during breastfeeding: Breastfeeding during the vaccination period was reported by 995 subjects (500 in the vaccine, 495 in the placebo group). Seventeen (3.4%) of the breastfeeding infants in the Gardasil™ group and nine infants (1.8%) in the placebo group experienced a serious adverse event. However, these were mainly respiratory infections, gastroenteritis or diarrhea, and none were thought to be vaccine related.

Dosage and schedule

Gardasil™ is given as three separate 0.5 mL doses. The vaccine should be administered as an intramuscular injection in the deltoid muscle or the anterolateral upper thigh using a 0, 2 and 6 month schedule. The minimum interval between the first and second dose is 1 month.

Interrupted vaccine schedules

If the Gardasil™ vaccine schedule is interrupted, the vaccine series does not need to be restarted. If the series is interrupted after the first dose, the second dose should be given as soon as possible, and the second and third doses should be separated by an interval of at least 12 weeks. If only the third dose is delayed, it should be administered as soon as possible.

Simultaneous administration with other vaccines

Concomitant administration of Gardasil™ vaccine and hepatitis B vaccine at all three doses does not diminish the response or GMTs to either vaccine. Studies with conjugate meningococcal vaccine and with adult/adolescent formulations of tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccines (Tdap) are under way.

Gardasil™ is not a live vaccine and has no components that have been found to adversely affect the safety or efficacy of other vac-

ont été considérés comme étant possiblement, probablement ou certainement liés à l'injection. Les cinq événements dans le groupe Gardasil^{MC} sont les bronchospasmes (possiblement liés, la gastroentérite (possiblement liée), maux de tête/hypertension (certainement reliés), hémorragie vaginale (probablement liée) et douleur/difficulté de mouvement au point d'injection (probablement liée). On n'a relevé aucune preuve que la vaccination provoquait des réactions allergiques ou d'autres maladies à médiation immunitaire.

Au cours des études combinées portant sur 21 464 participants masculins et féminins, 10 sujets dans le groupe vacciné et sept dans le groupe placebo sont décédés. On a jugé qu'aucun de ces décès n'était lié au vaccin. Les décès ont été causés par un traumatisme, un suicide, une embolie pulmonaire, une infection, un cancer, une complication d'une césarienne et une arythmie⁽¹⁰⁵⁾.

Nouvelles pathologies : On n'a observé aucune différence entre les groupes vacciné et placebo à l'égard de l'apparition de nouvelles pathologies au cours des études.

Vaccination durant la grossesse : Durant les études de phase III, 1 115 participantes sont devenues enceintes dans le groupe Gardasil^{MC} et 1 151 dans le groupe placebo. La grossesse était un critère d'exclusion pour la participation aux essais, mais ces femmes sont devenues enceintes durant l'étude. Toute vaccination prévue a été retardée jusqu'à la fin de la grossesse. La proportion d'avortement spontané a été semblable dans les deux groupes (26 %). Des anomalies congénitales ont été relevées chez 15 cas du groupe vacciné et 16 cas du groupe placebo. Aucun cas n'a été associé au vaccin. Ces taux d'anomalies congénitales sont les mêmes que dans les registres de surveillance.

Vaccination durant l'allaitement maternel : Durant la période de vaccination, 995 sujets (500 dans le groupe vacciné et 495 dans le groupe placebo) ont dit avoir allaité leur enfant. Dix-sept (3,4 %) des nourrissons allaités dans le groupe Gardasil^{MC} et neuf (1,8 %) dans le groupe placebo ont présenté de graves effets indésirables. Cependant, il s'agissait surtout d'infections respiratoires, de gastroentérites ou de diarrhées et aucun de ces effets indésirables ne semblait être attribuable au vaccin.

Posologie et calendrier

Gardasil^{MC} est administré en trois doses séparées de 0,5 mL. Le vaccin devrait être injecté par voie intramusculaire dans le deltoïde ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse aux mois 0, 2 et 6. L'intervalle minimum entre la première et la deuxième dose est de 1 mois.

Calendriers de vaccination interrompus

Si le calendrier de vaccination par Gardasil^{MC} est interrompu, la série vaccinale n'a pas besoin d'être recommencée. Si la série est interrompue après la première dose, la deuxième dose devrait être administrée le plus tôt possible et les deuxième et troisième doses devraient être séparées par un intervalle d'au moins 12 semaines. Si seulement la troisième dose est retardée, elle devrait être administrée dès que possible.

Administration simultanée d'autres vaccins

L'administration concomitante du vaccin Gardasil^{MC} et du vaccin contre l'hépatite B pour les trois doses ne diminue pas la réponse à d'autres vaccins ni les TMG. Des études sur le vaccin conjugué contre le méningocoque et sur les formulations pour adultes/adolescents de vaccins contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche (dcaT) sont en cours.

Gardasil^{MC} n'est pas un vaccin vivant et il ne contient aucun composant considéré comme ayant des effets indésirables sur l'innocuité et l'efficacité

cines. Therefore, Gardasil™ vaccine can be administered at the same visit as other age-appropriate vaccines, such as the adolescent/adult formulation of Tdap and meningococcal conjugate vaccines. Administering all indicated vaccines together at a single visit increases the likelihood that adolescents and young adults will receive each of the vaccines on schedule. Each vaccine should be administered using a separate syringe at a different anatomic site.

HPV testing

Currently, type-specific screening methods to determine whether an individual is currently or has previously been infected with HPV are not yet routinely used. Therefore, routine HPV testing is not recommended before or after immunization. In addition, serologic tests are not routinely available in Canada.

Contraindications and precautions

Gardasil™ is contraindicated for persons with a history of hypersensitivity to yeast or to any of the vaccine's components. Despite a theoretic risk for allergic reaction to vaccine in persons with allergy to *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast), no adverse reactions have been documented after vaccination of persons with a history of yeast allergy.

Recommended use

1. Females between 9 and 13 years of age. Gardasil™ is recommended for females between 9 and 13 years of age, as this is before the onset of sexual intercourse for most females in Canada, and the efficacy would be greatest. While efficacy of the vaccine in this age group has not been demonstrated, the immunogenicity bridging data implies that efficacy would be high.
2. Females between the ages of 14 and 26 years would benefit from Gardasil™, even if they are already sexually active, as they may not yet have HPV infection and are very unlikely to have been infected with all four HPV types in the vaccine. It is therefore recommended that females in this age group receive the vaccine. However, women who are already sexually active may be infected with an HPV type contained in the vaccine, and there is no readily available screening method to determine this. Therefore, these women need to be aware of the possibility that they are already infected.
3. Females between the ages of 14 and 26 years who have had previous Pap abnormalities, including cervical cancer, or have had genital warts or known HPV infection would still benefit from Gardasil™. These women may not have had infection with the HPV types included in the vaccine and are very unlikely to have been infected with all four HPV types contained therein. It is therefore recommended that these women receive the vaccine. However, they should be advised that there are no data to suggest that the vaccine will have any therapeutic effect on existing cervical lesions.
4. **Females > 26 years.** Studies of Gardasil™ vaccine use in women > 26 years are ongoing. No recommendations can be made for the use of the vaccine in this age group at this time, although its use can be considered in individual circumstances.

des autres vaccins. Par conséquent, le vaccin Gardasil^{MC} peut être administré lors de la même visite que d'autres vaccins adaptés à l'âge, notamment les formulations pour adolescents/adultes de dcaT et le vaccin conjugué contre le méningocoque. L'administration combinée de tous les vaccins indiqués lors d'une même visite augmente la probabilité que les adolescents et les jeunes adultes recevront chacun des vaccins selon le calendrier. Chaque vaccin devrait être administré au moyen d'une seringue distincte à un site anatomique différent.

Test de détection de l'infection à VPH

À l'heure actuelle, les méthodes de dépistage spécifiques au type pour déterminer si une personne est actuellement infectée par le VPH ou l'a été dans le passé ne sont pas utilisées couramment. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'effectuer systématiquement un test de détection de l'infection à VPH avant ou après l'immunisation. De plus, les tests sérologiques ne sont pas régulièrement disponibles au Canada.

Contre-indications et précautions

Gardasil^{MC} est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la levure ou à tout composant du vaccin. Malgré un risque théorique de réaction allergique au vaccin chez les personnes allergiques à *Saccharomyces cerevisiae* (levure de boulanger), aucune réaction indésirable n'a été documentée après la vaccination de personnes ayant des antécédents d'allergie à la levure.

Indications

1. Les filles de 9 à 13 ans. Gardasil^{MC} est recommandé pour les filles entre 9 et 13 ans parce que c'est la période précédant le début de l'activité sexuelle chez la plupart des Canadiennes et parce que l'efficacité serait alors à son maximum. Bien que l'efficacité du vaccin dans ce groupe d'âge n'ait pas été démontrée, les données d'études comparatives (bridging studies) sur l'immunogénicité permettent de supposer que l'efficacité serait élevée.
2. Les femmes de 14 à 26 ans tireraient des bienfaits de Gardasil^{MC}, même si elles sont déjà sexuellement actives, car elles peuvent ne pas encore être atteintes d'une infection à VPH et il est fort peu probable qu'elles aient été infectées par les quatre types de VPH contenus dans le vaccin. Il est donc recommandé que les femmes de ce groupe d'âge reçoivent le vaccin. Cependant, les femmes qui sont déjà sexuellement actives peuvent être infectées par l'un des types de VPH contenus dans le vaccin. Or, il n'existe pas de méthodes de dépistage immédiatement disponibles pour le déterminer. Ces femmes doivent donc être avisées de la possibilité qu'elles soient déjà infectées.
3. Les femmes de 14 à 26 ans qui ont déjà présenté des anomalies au test de Pap, y compris le cancer du col utérin, ou qui ont des verrues génitales ou une infection à VPH connue, auraient quand même intérêt à recevoir Gardasil^{MC}. Ces femmes peuvent ne pas avoir été infectées par les types de VPH contenus dans le vaccin et il est fort peu probable qu'elles aient été infectées par les quatre types de VPH qu'il contient. Il est donc recommandé que ces femmes reçoivent le vaccin. Cependant, elles devraient être avisées qu'il n'existe aucune donnée permettant de supposer que le vaccin aura un effet thérapeutique sur les lésions cervicales existantes.
4. **Les femmes > 26 ans.** Les études sur l'utilisation du vaccin Gardasil^{MC} chez les femmes > 26 ans se poursuivent. Pour le moment, aucune recommandation ne peut être faite quant à l'utilisation du vaccin dans ce groupe d'âge, bien que son utilisation puisse être envisagée dans des circonstances particulières.

5. **Females < 9 years of age.** Immunogenicity or efficacy is not known for females < 9 years of age nor is the duration of protection from this vaccine. The vaccine is not recommended for this age group.
6. **Males.** While immunogenicity data are available for boys and men, the efficacy of Gardasil™ vaccine in males is as yet unknown. The vaccine cannot be recommended for males at this time.
7. **Immunocompromised persons.** Because Gardasil™ is a sub-unit vaccine, it can be administered to persons who are immunosuppressed as a result of disease or medications; however, the immunogenicity and efficacy in this population are not known, and individuals should be aware that immune response to the vaccine might be less than that in persons who are immunocompetent.
8. **Pregnancy.** Gardasil™ vaccine is not recommended for use in pregnancy. Although the vaccine has not been causally associated with adverse outcomes of pregnancy or adverse events to the developing fetus, the data on vaccination in pregnancy are limited. Until further information is available, initiation of the vaccine series should be delayed until after completion of the pregnancy. If a woman is found to be pregnant after initiating the vaccination series, completion of the three-dose regimen should be delayed until after pregnancy. If a vaccine dose has been administered during pregnancy, there is no indication for any intervention.

Other considerations

Cervical cancer screening in women who have received quadrivalent HPV vaccine: While Gardasil™ has been shown to be highly effective against cancer precursors caused by HPV-16 and 18, these two HR types of HPV are responsible for about 70% of cervical cancer. Women who have been vaccinated will still be susceptible to other HR HPV types. Even if those types are less prevalent than HPV-16 or 18 these women should still expect to take part in the currently recommended cervical cancer screening programs.

Women who were already sexually active before receiving vaccine may already have been infected with HPV-16 or 18, and therefore any sexually active woman should continue to take part in the routine cervical cancer screening program.

As more females receive the vaccine the screening programs may be modified in either type and/or frequency of screening. This is an area requiring careful research and surveillance before guidelines can change.

Research questions: The knowledge and infrastructure gaps in Canada related to how the HPV vaccine can be best used was the subject of a Canadian HPV Vaccine Research Priorities workshop in late 2005. The results of the workshop are posted at: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/32s1/index.html>> and were published in the *CCDR*⁽¹¹⁾. The 10 research questions ranked the most highly were as follows:

1. Most efficient way to deliver an HPV vaccination program
2. Knowledge, attitudes and beliefs and acceptability of HPV vaccination programs in recipients, providers, parents
3. Vaccine program delivery costs

5. **Filles de < 9 ans.** On ne connaît ni l'immunogénicité ni l'efficacité de Gardasil^{MC} chez les filles de < 9 ans, non plus que la durée de la protection fournie par ce vaccin. Le vaccin n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge.
6. **Hommes.** Bien que des données sur l'immunogénicité soient disponibles pour les garçons et les adultes de sexe masculin, l'efficacité du vaccin Gardasil^{MC} chez les hommes n'est pas encore connue. Le vaccin ne peut présentement être recommandé pour les hommes.
7. **Personnes immunodéprimées.** Gardasil^{MC} étant un vaccin sous-unitaire, il peut être administré à des personnes qui sont immunodéprimées par suite d'une maladie ou d'un traitement médicamenteux; cependant, l'immunogénicité et l'efficacité dans cette population ne sont pas connues, de sorte que les gens devraient être avisés que la réponse immunitaire au vaccin peut être plus faible que chez les personnes immunocompétentes.
8. **Grossesse.** L'utilisation du vaccin Gardasil^{MC} n'est pas recommandée durant la grossesse. Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie entre le vaccin et des issues défavorables de la grossesse ou des effets indésirables sur le fœtus en développement, les données sur la vaccination au cours de la grossesse sont limitées. Jusqu'à ce qu'on dispose de plus d'informations, on devrait attendre la fin de la grossesse avant de commencer la série vaccinale. Si on découvre qu'une femme est enceinte après le début de la série vaccinale, on devrait reporter le reste de la série de trois doses à la fin de la grossesse. Si une dose du vaccin a été administrée au cours de la grossesse, rien n'indique qu'on devrait intervenir de quelque façon.

Autres considérations

Dépistage du cancer du col utérin chez les femmes ayant reçu le vaccin quadrivalent anti-VPH : Bien que Gardasil^{MC} se soit avéré très efficace contre les précurseurs des cancers causés par les VPH 16 et 18, ces deux types de VPH à RE sont responsables d'environ 70 % des cancers du col utérin. Les femmes qui ont été vaccinées demeureront susceptibles aux autres types de VPH à RE. Même si ces types sont moins répandus que les VPH 16 ou 18, ces femmes devraient quand même continuer de participer aux programmes de dépistage du cancer du col utérin actuellement recommandés.

Les femmes qui étaient déjà sexuellement actives avant l'administration du vaccin peuvent avoir été infectées par les VPH 16 ou 18; ainsi, toute femme sexuellement active devrait continuer de participer aux programmes de dépistage systématique du cancer du col utérin.

À mesure que de plus en plus de femmes recevront le vaccin, les programmes de dépistage pourront être modifiés, du point de vue du type ou de la fréquence des tests. C'est un aspect qui devra être étudié et surveillé attentivement avant que les lignes directrices ne puissent être modifiées.

Questions de recherche : Les lacunes dans les connaissances et l'infrastructure au Canada en ce qui concerne la meilleure utilisation possible du vaccin anti-VPH ont fait l'objet d'un atelier sur les priorités de la recherche sur le vaccin VPH au Canada à la fin de 2005. Les résultats de l'atelier sont affichés à l'adresse : <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/32s1/index.f.html>> et ont été publiés dans le *RMTC*⁽¹¹⁾. Les 10 questions de recherche en ordre décroissant sont :

1. Façon la plus efficace de mettre en œuvre un programme de vaccination contre le VPH
2. Connaissances, attitudes et croyances et acceptabilité des programmes de vaccination contre le VPH chez les vaccinées, les vaccinateurs, les parents
3. Coûts de mise en œuvre du programme de vaccination

4. Immunogenicity of two-dose HPV vaccine schedule
5. Impact of vaccination programs on cervical screening programs
6. How to promote HPV vaccine in an acceptable and effective way
7. Co-administration with other vaccines and effect on safety and immunogenicity
8. Economic burden of HPV-related diseases and conditions in Canada
9. Efficacy/effectiveness of a two-dose HPV vaccine schedule
10. As vaccine programs progress, what will be observed with cervical screening programs.

As the immunogenicity and efficacy in the immunocompromised population is not known, this is an important area for further research. In addition, more information regarding Aboriginal populations would be of assistance.

Infrastructure gaps

It is essential for evaluation of vaccine effectiveness and the impact on cervical cancer screening that Pap smear screening databases, cervical cancer registries and vaccine registries be developed and linked. These would need to be accessible and linked in order to maximize the ability to do accurate clinical service delivery and program evaluation.

In addition, networks of researchers and mathematical modelers from the different disciplines of HPV disease evaluation, cervical cancer screening and treatment, public health and vaccinology would need to be expanded.

References

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. *An analytic framework for immunization programs in Canada*. *Vaccine* 2005;23:2470-6.
2. Health Canada. *Cervical cancer screening in Canada: 1998 surveillance report*. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada, 2002.
3. Munoz N, Castellsagué X, Berrington de Gonzalez A et al. *Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer*. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S1-S10.
4. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB et al. *Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-63.
5. Syrjanen S. *Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer*. *J Clin Virol* 2005;32(suppl 1):S59-S66.
6. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V et al. *Latent human papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea*. *J Med Virol* 2004;72:473-7.
7. Kimberlin DW. *Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. *Antiviral Res* 2004;63:141-51.
8. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. *Recurrent respiratory papillomatosis*. *Clin Otolaryngol* 2002;27:237-43.

4. Immunogénicité du calendrier de vaccination contre le VPH à deux doses
5. Impact des programmes de vaccination sur les programmes de dépistage du cancer du col utérin
6. Façon de promouvoir le vaccin anti-VPH d'une manière acceptable et efficace
7. Administration simultanée d'autres vaccins et effets sur l'innocuité et l'immunogénicité
8. Fardeau économique des maladies et des pathologies liées au VPH au Canada
9. Efficacité virtuelle et réelle d'un calendrier de vaccination contre le VPH à deux doses
10. Ce qu'on observera dans les programmes de dépistage du cancer du col utérin à mesure que ceux-ci progresseront.

Étant donné qu'on ne connaît pas l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin dans la population souffrant d'un déficit immunitaire, c'est un domaine important à étudier plus à fond. De plus, il serait utile d'obtenir plus d'informations au sujet des populations autochtones.

Lacunes dans l'infrastructure

Si l'on veut évaluer l'efficacité du vaccin et son impact sur le dépistage du cancer du col utérin, il est essentiel que des bases de données sur le dépistage par frottis de Pap, des registres des cas de cancer du col utérin et des registres sur le vaccin soient constitués et raccordés. Ces données devraient être accessibles et couplées de manière à maximiser la capacité d'effectuer une évaluation exacte de la prestation de services cliniques et des programmes.

En outre, les réseaux de chercheurs et de modélistes mathématiques dans les diverses disciplines de l'évaluation des maladies liées au VPH, du dépistage et du traitement du cancer du col utérin, de la santé publique et de la vaccinologie devraient être élargis.

Références

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. *An analytic framework for immunization programs in Canada*. *Vaccine* 2005;23:2470-6.
2. Santé Canada. *Dépistage du cancer du col utérin au Canada : rapport de surveillance 1998*. Ottawa: Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2002.
3. Munoz N, Castellsagué X, Berrington de Gonzalez A et coll. *Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer*. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S1-S10.
4. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB et coll. *Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-63.
5. Syrjanen S. *Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer*. *J Clin Virol* 2005;32(suppl 1):S59-S66.
6. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V et coll. *Latent human papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea*. *J Med Virol* 2004;72:473-7.
7. Kimberlin DW. *Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. *Antiviral Res* 2004;63:141-51.
8. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. *Recurrent respiratory papillomatosis*. *Clin Otolaryngol* 2002;27:237-43.

9. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI et al. *National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:976-82.
 10. Crum CP. *Symposium part 1: Should the Bethesda System terminology be used in diagnostic surgical pathology?* Int J Gynecol Pathol 2003;22(1):5-12.
 11. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L et al. *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med 1998;338:423-8.
 12. Alliance for Cervical Cancer Prevention. *Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: A manual for managers*. Seattle: ACCP, 2004.
 13. Miller AB. *Editorial: Failures of cervical cancer screening*. Am J Public Health 1995;85:761-2.
 14. Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. Vaccine 2006;24(suppl 1):S1-S15.
 15. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y et al. *Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in Aboriginal women of Nunavut, Canada*. Sex Transm Dis 2001;28:694-700.
 16. Moore RA, Fornika DJ, Moravan V et al. *HPV type distribution in North America – a population-based study of 5000 British Columbia women*. Poster presentation, 22nd International Papillomavirus Conference, Prague, 2006.
 17. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. *Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:945-51.
 18. Richardson H, Franco E, Pintos J et al. *Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students*. Sex Transm Dis 2000;27:79-86.
 19. Richardson H, Kelsall G, Tellier P et al. *The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:485-90.
 20. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J et al. *Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada*. Can Med Assoc J 2000;163(5):503-8.
 21. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA et al. *Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women*. Can Med Assoc J 2002;167: 871-3.
 22. Young TK, McNicol P, Beauvais J. *Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian Aboriginal and non-Aboriginal women*. Sex Transm Dis 1997;24:293-8.
 23. Gaudette L, Altmayer C, Wysocki M et al. *Cancer incidence and mortality across Canada*. Health Rep 1998;10:51-66.
 24. Corriveau A. *Cancer incidence and mortality in the NWT 1991 to 1996*. Epi-North 1997;9:5.
 25. Sellors J, Karwalajtys TL, Kaczorowski J et al. *Incidence, clearance, and predictors of human papillomavirus in women*. Can Med Assoc J 2003;168:421-5.
 26. Bosch FX, de Sanjosé S. *Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality*. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:3-13.
 27. Baseman JG, Koutsky LA. *The epidemiology of human papillomavirus infections*. J Clinl Virol 2005;32(suppl 1):S16-24.
 28. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C et al. *Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica*. J Natl Cancer Inst 2000;92:464-74.
 29. Koutsky L. *Epidemiology of genital human papillomavirus infection*. Am J Med 1997;102(5A):3-8.
9. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI et coll. *National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:976-82.
 10. Crum CP. *Symposium part 1: Should the Bethesda System terminology be used in diagnostic surgical pathology?* Int J Gynecol Pathol 2003;22(1):5-12.
 11. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L et coll. *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med 1998;338:423-8.
 12. Alliance for Cervical Cancer Prevention. *Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: A manual for managers*. Seattle: ACCP, 2004.
 13. Miller AB. *Editorial: Failures of cervical cancer screening*. Am J Public Health 1995;85:761-2.
 14. Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. Vaccine 2006;24(suppl 1):S1-S15.
 15. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y et coll. *Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in Aboriginal women of Nunavut, Canada*. Sex Transm Dis 2001;28:694-700.
 16. Moore RA, Fornika DJ, Moravan V et coll. *HPV type distribution in North America – a population-based study of 5000 British Columbia women*. Poster presentation, 22nd International Papillomavirus Conference, Prague, 2006.
 17. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. *Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:945-51.
 18. Richardson H, Franco E, Pintos J et coll. *Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students*. Sex Transm Dis 2000;27:79-86.
 19. Richardson H, Kelsall G, Tellier P et coll. *The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:485-90.
 20. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J et coll. *Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada*. Can Med Assoc J 2000;163(5):503-8.
 21. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA et coll. *Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women*. Can Med Assoc J 2002;167: 871-3.
 22. Young TK, McNicol P, Beauvais J. *Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian Aboriginal and non-Aboriginal women*. Sex Transm Dis 1997;24:293-8.
 23. Gaudette L, Altmayer C, Wysocki M et coll. *Cancer incidence and mortality across Canada*. Health Rep 1998;10:51-66.
 24. Corriveau A. *Cancer incidence and mortality in the NWT 1991 to 1996*. Epi-North 1997;9:5.
 25. Sellors J, Karwalajtys TL, Kaczorowski J et coll. *Incidence, clearance, and predictors of human papillomavirus in women*. Can Med Assoc J 2003;168:421-5.
 26. Bosch FX, de Sanjosé S. *Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality*. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:3-13.
 27. Baseman JG, Koutsky LA. *The epidemiology of human papillomavirus infections*. J Clinl Virol 2005;32(suppl 1):S16-24.
 28. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C et coll. *Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica*. J Natl Cancer Inst 2000;92:464-74.
 29. Koutsky L. *Epidemiology of genital human papillomavirus infection*. Am J Med 1997;102(5A):3-8.

30. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA et al. *Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy.* Sex Transm Dis 2006;33:502-8.
31. Revzina NV, DiClemente RJ. *Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: A systematic review.* Int J STD & AIDS 2005;16(8):528-37.
32. Bauer H, Ting Y, Greer C. *Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method.* JAMA 1991;265:472-7.
33. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. *Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students.* Am J Epidemiol 2003;157:218-26.
34. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M et al. *Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population.* J Infect Dis 2004;189:46-50.
35. Centers for Disease Control and Prevention. *Report to Congress: Prevention and genital human papillomavirus infection.* Atlanta, GA: January 2004.
36. Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. *Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis.* Brit J Cancer 2003;89:101-5.
37. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N et al. *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective.* J Natl Cancer Inst 1995;87:796-802.
38. Moscicki A, Hills N, Shiboski S et al. *Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females.* JAMA 2001;285:2995-3002.
39. Woodman C, Collins S, Winter H et al. *Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study.* Lancet 2001;357(9271):1831-6.
40. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H et al. *High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship.* Int J Obstet Gynaecol 2002;109:96-8.
41. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL et al. *Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study.* J Infect Dis 2002;186:462-9.
42. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJC et al. *High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse).* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:101-6.
43. Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H et al. *Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: A longitudinal study.* Int J Cancer 2005;114:495-8.
44. Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection.* Vaccine 2006;24S1:4-15.
45. Moscicki AB, Ellenberg JH, Sepideh F et al. *Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type.* J Infect Dis 2004;190(1):37-45.
46. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S et al. *Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancers.* Vaccine 2006;24(suppl 3):S42-S51.
47. Partridge JM, Koutsky LA. *Genital human papillomavirus infection in men.* Lancet Infect Dis 2006;6:21-31.
48. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S et al. *Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection.* Vaccine 2006;24(suppl 3):S52-S61.
30. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA et coll. *Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy.* Sex Transm Dis 2006;33:502-8.
31. Revzina NV, DiClemente RJ. *Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: A systematic review.* Int J STD & AIDS 2005;16(8):528-37.
32. Bauer H, Ting Y, Greer C. *Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method.* JAMA 1991;265:472-7.
33. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et coll. *Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students.* Am J Epidemiol 2003;157:218-26.
34. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M et coll. *Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population.* J Infect Dis 2004;189:46-50.
35. Centers for Disease Control and Prevention. *Report to Congress: Prevention and genital human papillomavirus infection.* Atlanta, GA: January 2004.
36. Clifford GM, Smith JS, Aguado T et coll. *Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis.* Brit J Cancer 2003;89:101-5.
37. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N et coll. *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective.* J Natl Cancer Inst 1995;87:796-802.
38. Moscicki A, Hills N, Shiboski S et coll. *Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females.* JAMA 2001;285:2995-3002.
39. Woodman C, Collins S, Winter H et coll. *Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study.* Lancet 2001;357(9271):1831-6.
40. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H et coll. *High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship.* Int J Obstet Gynaecol 2002;109:96-8.
41. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL et coll. *Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study.* J Infect Dis 2002;186:462-9.
42. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJC et coll. *High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse).* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:101-6.
43. Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H et coll. *Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: A longitudinal study.* Int J Cancer 2005;114:495-8.
44. Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection.* Vaccine 2006;24S1:4-15.
45. Moscicki AB, Ellenberg JH, Sepideh F et coll. *Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type.* J Infect Dis 2004;190(1):37-45.
46. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S et coll. *Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancers.* Vaccine 2006;24(suppl 3):S42-S51.
47. Partridge JM, Koutsky LA. *Genital human papillomavirus infection in men.* Lancet Infect Dis 2006;6:21-31.
48. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S et coll. *Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection.* Vaccine 2006;24(suppl 3):S52-S61.

49. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L et al. *Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men*. Br J Cancer 2002;86:705-11.
50. Insigna RP, Dasbach EF, Myers ER. *The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States*. Clin Infect Dis 2003;36:1397-1403.
51. Wikstrom A, Popescu C, Forslund O. *Asymptomatic penile HPV infection: A prospective study*. Int J STD & AIDS 2000;11:80-4.
52. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK et al. *Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men*. J Infect Dis 2004;189:677-85.
53. Lacey, CJN, Lowndes CM, Shah KV. *Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease*. Vaccine 2006;24(suppl 3):S35-S41.
54. Vandepapeliere R, Barrasso R, Meijer CJ et al. *Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: Infection of external genital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination*. J Infect Dis 2005;192(12):2099-107.
55. Health Protection Agency. *Epidemiological data: Genital warts*. URL: <http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm>. Accessed 9 August, 2006.
56. Armstrong LR, Preston EJD, Reichert M et al. *Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle*. Clin Infect Dis 2000;31:107-9.
57. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H et al. *Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. Obstet Gynecol 2003;101(4):645-52.
58. Derkay CS. *Task force on recurrent respiratory papillomas: A preliminary report*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:1386-91.
59. World Health Organization. *Preventing chronic diseases: A vital investment: WHO global report*. Geneva: WHO, 2005.
60. Liu Semenciw R, Mao Y. *Cervical cancer: The increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women*. Can Med Assoc J 2001;164(8):1151-2.
61. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S et al. *International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention*. J Natl Cancer Inst 2006;98(5):292-3.
62. Wharton V. *Neoplasms of the cervix*. In: Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr et al., eds. *Cancer medicine*. Vol. II, 4th ed. Toronto: Williams & Wilkins, 1995;2227-61.
63. Kjaer SK, Brinton LA. *Adenocarcinomas of the uterine cervix: The epidemiology of an increasing problem*. Epidemiol Rev 1993;15:486-98.
64. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX et al. *International trends in the incidence of cervical cancer: I. adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas*. Int J Cancer 1998;75(4):536-45.
65. Boon ME, de Graaff Guilloud JC, Kok LP et al. *Efficacy of screening for cervical squamous and adenocarcinoma. The Dutch experience*. Cancer 1987;59(4):862-66.
66. Mitchell H, Medley G, Gordon I et al. *Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: No strong evidence of benefit*. Br J Cancer 1995;71(4):894-97.
67. Buntinx F, Brouwers M. *Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: A meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies*. Br Med J 1996;313:1285-90.
49. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L et coll. *Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men*. Br J Cancer 2002;86:705-11.
50. Insigna RP, Dasbach EF, Myers ER. *The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States*. Clin Infect Dis 2003;36:1397-1403.
51. Wikstrom A, Popescu C, Forslund O. *Asymptomatic penile HPV infection: A prospective study*. Int J STD & AIDS 2000;11:80-4.
52. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK et coll. *Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men*. J Infect Dis 2004;189:677-85.
53. Lacey, CJN, Lowndes CM, Shah KV. *Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease*. Vaccine 2006;24(suppl 3):S35-S41.
54. Vandepapeliere R, Barrasso R, Meijer CJ et coll. *Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: Infection of external genital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination*. J Infect Dis 2005;192(12):2099-107.
55. Health Protection Agency. *Epidemiological data: Genital warts*. URL: <http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiologie.htm>. Accédé le 9 août, 2006.
56. Armstrong LR, Preston EJD, Reichert M et coll. *Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle*. Clin Infect Dis 2000;31:107-9.
57. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H et coll. *Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. Obstet Gynecol 2003;101(4):645-52.
58. Derkay CS. *Task force on recurrent respiratory papillomas: A preliminary report*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:1386-91.
59. Organisation mondiale de la Santé. *Preventing chronic diseases: A vital investment: WHO global report*. Geneva: WHO, 2005.
60. Liu S, Semenciw R, Mao Y. *Cervical cancer: The increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women*. Can Med Assoc J 2001;164(8):1151-2.
61. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S et coll. *International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention*. J Natl Cancer Inst 2006;98(5):292-3.
62. Wharton V. *Neoplasms of the cervix*. Dans : Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr et coll., eds. *Cancer medicine*. Vol. II, 4th ed. Toronto: Williams & Wilkins, 1995;2227-61.
63. Kjaer SK, Brinton LA. *Adenocarcinomas of the uterine cervix: The epidemiology of an increasing problem*. Epidemiol Rev 1993;15:486-98.
64. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX et coll. *International trends in the incidence of cervical cancer: I. adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas*. Int J Cancer 1998;75(4):536-45.
65. Boon ME, de Graaff Guilloud JC, Kok LP et coll. *Efficacy of screening for cervical squamous and adenocarcinoma. The Dutch experience*. Cancer 1987;59(4):862-66.
66. Mitchell H, Medley G, Gordon I et coll. *Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: No strong evidence of benefit*. Br J Cancer 1995;71(4):894-97.
67. Buntinx F, Brouwers M. *Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: A meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies*. Br Med J 1996;313:1285-90.

68. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada et al. *Canadian Cancer Statistics 2006*. Toronto: Report.
69. Rose J, Beaulac J, Howlett R et al. *Cervical cancer in Canada: A response to the release of CCS/NCIC cancer statistics 2006*. JOGC Aug;28(8):678-9.
70. Stuart G, Taylor G, Bancej CM et al. *Report of the Pan-Canadian Forum on Cervical Cancer Prevention and Control*. J Obstet Gynaecol Can 2004;26(11):1004-28.
71. Health Canada. *It's your health, screening for cervical cancer*. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/alt_formats/cmcd-dcmc/pdf/cervical_e.pdf. 2005-08-09>. Accessed 22 November, 2006.
72. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A et al. *Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination*. Vaccine 2006;24(suppl 3):S171-S7.
73. BC Cancer Agency, Cancer Prevention Program. *A population based HPV immunization program in British Columbia*. January 17, 2006.
74. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada. *Canadian cancer statistics 2004*. Toronto: NCIC, 2004.
75. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA et al. *Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women*. J of the NCI 1999; 91(3):226-36.
76. Alloub MI, Barr BB, McLaren KM et al. *Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts*. Br Med J 1989; 298(6667):153-156.
77. Fairley CK, Chen S, Tabrizi SN et al. *Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants; a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment*. Nephrol Dial Transplant 1994;9(4):416-20.
78. Ozsaran, AA, Atea T, DikmenY et al. *Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy*. J Gynaecol Oncol 1999;20(2);127-30.
79. Tam LS, Chan AY, Chan PK. *Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection*. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3619-25.
80. Ognenovski MV, Marde W, Somers EC et al. *Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide*. J Rheumatol 2005;31(9):1763-7.
81. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. *Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract*. Cancer Res 2004;64:3878-84.
82. Franco EL, Duarte-France E, Ferenczy A. *Cervical cancer: Epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection*. CMAJ 2001;164(7):1017-25.
83. Winkelstein W Jr. *Smoking and cervical cancer – current status: A review*. Am J Epidemiol 1990; 131(6):945-60.
84. Olesen. *A case-control study of cervical cytology before diagnosis of cervical cancer in Denmark*. Int J Epidemiol 1988;17:501-8.
85. Katz SJ; Hofer TP. *Socioeconomic disparities in preventive care persist despite universal coverage. Breast and cervical cancer screening in Ontario and the United States 1994*;7:530-4.
86. Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J et al. *Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: Findings from the 1996-97 National Population Health Survey (NPHS)*. Can J Public Health 2001;92(2):127-33.
68. Société canadienne du cancer/Institut national du cancer du Canada et coll. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2006*. Toronto : Rapport.
69. Rose J, Beaulac J, Howlett R et coll. *Cervical cancer in Canada: A response to the release of CCS/NCIC cancer statistics 2006*. JOGC Aug;28(8):678-9.
70. Stuart G, Taylor G, Bancej CM et coll. *Report of the Pan-Canadian Forum on Cervical Cancer Prevention and Control*. J Obstet Gynaecol Can 2004;26(11):1004-28.
71. Santé Canada. *Votre santé et vous. Dépistage du cancer du col de l'utérus*. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/diseases-maladies/cervical-uterus_f.html>. Accédé le 22 novembre, 2006.
72. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A et coll. *Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination*. Vaccine 2006;24(suppl 3):S171-S7.
73. BC Cancer Agency, Cancer Prevention Program. *A population based HPV immunization program in British Columbia*. January 17, 2006.
74. Société canadienne du cancer/Institut national du cancer du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2004*. Toronto : INCC, 2004.
75. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA et coll. *Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women*. J of the NCI 1999; 91(3):226-36.
76. Alloub MI, Barr BB, McLaren KM et coll. *Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts*. Br Med J 1989;298(6667):153-156.
77. Fairley CK, Chen S, Tabrizi SN et coll. *Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants; a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment*. Nephrol Dial Transplant 1994;9(4):416-20.
78. Ozsaran, AA, Atea T, DikmenY et coll. *Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy*. J Gynaecol Oncol 1999;20(2);127-30.
79. Tam LS, Chan AY, Chan PK. *Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection*. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3619-25.
80. Ognenovski MV, Marde W, Somers EC et coll. *Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide*. J Rheumatol 2005;31(9):1763-7.
81. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. *Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract*. Cancer Res 2004;64:3878-84.
82. Franco EL, Duarte-France E, Ferenczy A. *Cervical cancer: Epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection*. CMAJ 2001; 164(7):1017-25.
83. Winkelstein W Jr. *Smoking and cervical cancer – current status: A review*. Am J Epidemiol 1990; 131(6):945-60.
84. Olesen. *A case-control study of cervical cytology before diagnosis of cervical cancer in Denmark*. Int J Epidemiol 1988;17:501-8.
85. Katz SJ; Hofer TP. *Socioeconomic disparities in preventive care persist despite universal coverage. Breast and cervical cancer screening in Ontario and the United States 1994*;7:530-4.
86. Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J et coll. *Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: Findings from the 1996-97 National Population Health Survey (NPHS)*. Can J Public Health 2001;92(2):127-33.

87. Sawaya GF, Grimes DA, *New technologies in cervical cytology screening: A word of caution*. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 307-310
88. Burk RD, Ho GY, Beardsley L et al. *Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women*. *J Infect Dis* 1996;174:679-89.
89. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC et al. *Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population*. *J Infect Dis* 2001;183:1554-64.
90. Burk RD, Kelly P, Feldman J et al. *Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors*. *Sex Transm Dis* 1996;23:333-41.
91. Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al. *Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women*. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
92. Manhart LE, Koutsky LA. *Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis*. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
93. Kjaer SK, van den Brule AJC, Bock JE et al. *Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: Are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types?* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:799-805.
94. Munoz N, Kato I, Bosch FX et al. *Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women*. *Sex Transm Dis* 1996;23:504-10.
95. Jamieson DJ, Duerr A, Burk R et al. *Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection*. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:21-7.
96. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH et al. *Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: Impact of infection with human immunodeficiency virus*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:127-34.
97. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM et al. *Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic*. *Sex Transm Infect* 2002;78:215-8.
98. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N et al. *Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners*. *N Engl J Med* 2002;346:1105-2.
99. Schiffman M, Castle PE. *Human papillomavirus: Epidemiology and public health*. *Arch Path Lab Med* 2003;127(8):9303-4.
100. Statistics Canada, Health Statistics Division. *Canadian Community Health Survey (CCHS) 2003, Annual Share File. Analyses and interpretation performed by the Community Acquired Infections Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Agency of Canada*.
101. Boyce W, Doherty M, Fortin C et al. *Canadian youth, sexual health and HIV/AIDS study: Factors influencing knowledge, attitudes and behaviours*. Toronto: Council of Ministers of Education, 2003.
102. Boyce W. *Young people in Canada: their health and well-being – 2001/02 HBSC survey*. Ottawa: Health Canada, 2004.
103. Canadian Association for Adolescent Health. *Sexual behaviours and attitudes Canadian teenagers and mothers*. URL: <<http://www.acsa-caah.ca/ang/pdf/misc/research.pdf>>, 2006. Accessed 2 November, 2006.
87. Sawaya GF, Grimes DA, *New technologies in cervical cytology screening: A word of caution*. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 307-310
88. Burk RD, Ho GY, Beardsley L et coll. *Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women*. *J Infect Dis* 1996;174:679-89.
89. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC et coll. *Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population*. *J Infect Dis* 2001;183:1554-64.
90. Burk RD, Kelly P, Feldman J et coll. *Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors*. *Sex Transm Dis* 1996;23:333-41.
91. Winer RL, Hughes JP, Feng Q et coll. *Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women*. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
92. Manhart LE, Koutsky LA. *Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis*. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
93. Kjaer SK, van den Brule AJC, Bock JE et coll. *Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: Are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types?* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:799-805.
94. Munoz N, Kato I, Bosch FX et coll. *Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women*. *Sex Transm Dis* 1996;23:504-10.
95. Jamieson DJ, Duerr A, Burk R et coll. *Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection*. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:21-7.
96. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH et coll. *Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: Impact of infection with human immunodeficiency virus*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:127-34.
97. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM et coll. *Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: A study of male attendees at a Danish STD clinic*. *Sex Transm Infect* 2002;78:215-8.
98. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N et coll. *Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners*. *N Engl J Med* 2002;346:1105-2.
99. Schiffman M, Castle PE. *Human papillomavirus: Epidemiology and public health*. *Arch Path Lab Med* 2003;127(8):9303-4.
100. Statistique Canada. *Division des statistiques sur la santé. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) 2003, Fichier annuel partagé, analyses et interprétation effectuées par la Division des infections acquises dans la collectivité, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de santé publique du Canada*.
101. Boyce W, Doherty M, Fortin C et coll. *Étude sur les jeunes, la santé sexuelle, le VIH et le sida au Canada : Facteurs influant sur les connaissances, les attitudes et les comportements*. Toronto : Conseil des ministres de l'éducation, 2003.
102. Boyce W. *Les jeunes au Canada : leur santé et leur bien-être*. Ottawa : Santé Canada, 2004.
103. Association canadienne pour la santé des adolescents. *Sexual behaviours and attitudes Canadian teenagers and mothers*. URL: <<http://www.acsa-caah.ca/ang/pdf/misc/research.pdf>>, 2006. Accédé le 2 novembre, 2006.

104. Public Health Agency of Canada. *Street youth in Canada: Findings from enhanced surveillance of Canadian street youth, 1999-2003*. Ottawa: PHAC, 2006.
105. Merck Frosst Canada Limited. Product monograph: Gardasil™, quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine suspension for injection. Active immunizing agent. 4 July, 2006. Submission Control No: 102682. URL: <http://www.merckfrosst.ca/assets/en/pdf/products/GARDASIL_1055-a_10_06-E.pdf>.
106. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA et al. *Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 by multiplexed luminex assay*. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10:108-15.
107. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. *A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine*. N Engl J Med 2002; 347:1645-51.
108. Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. *Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia : A randomized controlled trial*. Obstet Gynecol 2006;107:18-27.
109. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial*. Lancet Oncol 2005; 6:271-8.
110. Villa, LL, Costa RLR, Petta CA. *Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up*. Br J Ca 2006; 95:1459-66.
111. Public Health Agency of Canada. *Canadian Human Papillomavirus Vaccine Research Priorities Workshop, final report*. CCDR 2006;32(suppl 1):1-66.
104. Agence de santé publique du Canada. *Les jeunes de la rue au Canada : constatations découlant de la surveillance accrue des jeunes de la rue au Canada, 1999-2003*. Ottawa : ASPC, 2006.
105. Merck Frosst Canada Limited. Product monograph: Gardasil™, quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine suspension for injection. Active immunizing agent. 4 July, 2006. Submission Control No: 102682. URL: <http://www.merckfrosst.ca/assets/en/pdf/products/GARDASIL_1055-a_10_06-E.pdf>.
106. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA et coll. *Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 by multiplexed luminex assay*. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10:108-15.
107. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et coll. *A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine*. N Engl J Med 2002; 347:1645-51.
108. Mao C, Koutsky LA, Ault KA et coll. *Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia : A randomized controlled trial*. Obstet Gynecol 2006;107:18-27.
109. Villa LL, Costa RL, Petta CA et coll. *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial*. Lancet Oncol 2005; 6:271-8.
110. Villa, LL, Costa RLR, Petta CA. *Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (PPV) vaccine through up to 5 years of follow-up*. Br J Ca 2006; 95:1459-66.
111. Agence de santé publique du Canada. *Atelier sur les priorités canadiennes en matière de recherche sur les vaccins contre le virus du papillome humain, Rapport final*. RMTc 2006;32(suppl 1):1-66.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin
Editor-in-Chief
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
120 Colonnade Rd, A.L. 6702A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$122 (plus applicable taxes) in Canada; \$162 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41387051

© Minister of Health 2007

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTc), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTc n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTc ou des suppléments au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin
Rédactrice en chef
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à
Rédactrice en chef
Agence de santé publique du Canada
Section des publications scientifiques et services
multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 122 \$ (et frais connexes) au Canada; 162 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41387051

© Ministre de la Santé 2007