

Gardasil® : Les faits

Questions et réponses suite à l'article de Maclean's

Q1. La mise en place de programmes provinciaux de vaccination contre le VPH n'est-elle pas un peu excessive? Pourquoi avons-nous besoin de Gardasil®?

R. Gardasil® est indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus ainsi que de plusieurs autres maladies associées aux types de VPH 6, 11, 16 et 18, comme les cancers de la vulve et du vagin, les verrues génitales et les lésions précédant ces maladies. La vaccination des jeunes femmes a été efficace de 96 à 100 % dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, et des verrues génitales associées aux types de VPH 6, 11, 16 et 18.

À ce jour, 80 pays, dont le Canada, ont approuvé Gardasil® sur la base de données scientifiques.

La plupart des infections par le VPH guérissent spontanément ; cependant le fardeau des maladies liées au VPH demeure important. Chaque année, les infections par le VPH sont à l'origine d'environ 400 000 résultats anormaux aux tests Pap¹, 85 000 consultations en raison de verrues génitales et 36 000 nouveaux cas de verrues génitales², ainsi que 1 400 diagnostics de cancer du col de l'utérus et 400 décès attribuables à ce cancer³. Le VPH est également associé à la baisse de la fertilité de la femme et à une insuffisance ovarienne précoce⁴.

Q2. Pourquoi devons-nous vacciner les filles?

R. Le moment le plus propice pour organiser des programmes de vaccination publics correspond au moment où les filles peuvent profiter des infrastructures en place pour la vaccination au sein du système scolaire. Le seul moyen pour qu'un vaccin soit efficace, c'est de vacciner avant l'exposition au virus. L'utilisation de Gardasil® aujourd'hui contribuera à prévenir les infections qui pourraient, dans cinq, dix ou vingt ans, évoluer en cancer du col de l'utérus.

Q3. Comment Merck Frosst explique-t-elle les événements déclarés dans le *Vaccine Adverse Event Reporting (VAERS)*, tels que décès, paralysie, crises d'épilepsie, syndrome de Guillain-Barré et autres?

R. Les essais cliniques n'ont montré aucune augmentation du nombre d'événements indésirables graves chez les filles et jeunes femmes ayant reçu le vaccin comparativement à celles ayant reçu un placebo. Avant de recommander un vaccin quelconque, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) examine et compare les bienfaits connus et potentiels avec les risques connus. Comme tous les vaccins, Gardasil® occasionne certains effets indésirables, mais le CCNI a établi que les bienfaits l'emportaient sur les risques. Ceci est en accord avec les autres organismes de recommandation des vaccinations comme l'Advisory Committee on Immunisation Practice (ACIP) américain.

Depuis que le vaccin a été approuvé, les rapports le plus fréquemment transmis au VAERS aux États-Unis concernaient des réactions locales au point d'injection – comme dans les essais cliniques. Il y a eu quelques cas d'évanouissement après la vaccination. Ceci a été observé avec d'autres vaccins administrés aux adolescents. De nombreuses personnes ont un épisode d'évanouissement à un moment de leur vie pour lequel de nombreuses causes sont possibles. Parmi les recommandations générales pour tous les vaccins, il est suggéré d'attendre pendant 15 minutes après la vaccination.

Depuis que le vaccin a été approuvé, on dénombre 13 cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) signalés chez des personnes ayant reçu Gardasil[®]. Les SGB sont en cours de confirmation par les enquêteurs du *Centers for Disease Control* (CDC). Sur les 13 cas, six personnes ont reçu Gardasil[®] administré seul, cinq ont reçu Gardasil[®] et Menactra[®], une a reçu Gardasil[®], Menactra[®] et un vaccin contre l'hépatite A et une a reçu Gardasil[®] et un vaccin antipneumococcique polysaccharidique à 30 jours d'intervalle l'un de l'autre. Comme le SGB survient avec un taux de 1 à 2/100 000 années-personnes au cours de la deuxième décennie de la vie, certains cas se produiront par coïncidence après la vaccination (sans être attribuables à la vaccination). À ce jour, les cas de SGB signalés par le biais du VAERS pour Gardasil[®] sont en dessous de la fréquence spontanée attendue des cas survenant naturellement.

Depuis que le vaccin est autorisé, trois décès ont été signalés parmi les personnes ayant reçu Gardasil[®] : L'un impliquait une embolie pulmonaire; un autre impliquait une myocardite due à une infection par le virus A de la grippe; et un autre faisait suite à un caillot sanguin. Ces décès font l'objet d'une enquête approfondie. Étant donné que plus de 5 millions de doses ont été distribuées, certains décès surviendront par coïncidence après la vaccination (sans être attribuables à la vaccination).

Q4. Les détracteurs affirment que l'objectif du programme de vaccination contre le VPH n'est pas clair. L'objectif est-il d'éradiquer les types de VPH à haut risque ou de réduire le nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus?

R. Le cancer du col de l'utérus n'est pas le seul problème : Gardasil[®] est indiqué pour le cancer du col de l'utérus, mais aussi pour plusieurs autres maladies associées aux types de VPH 6, 11, 16 et 18, dont les cancers de la vulve ou du vagin, les verrues génitales et les lésions précédant de ces maladies. À ce titre, un programme efficace de vaccination préventive contre le VPH combiné à la poursuite du dépistage du cancer du col de l'utérus devrait pouvoir réduire substantiellement le fardeau global des maladies liées au VPH.

Q5. Les détracteurs s'interrogent sur l'efficacité de Gardasil[®] dans la « vraie vie » ? Qu'avez-vous à répondre?

R. Gardasil[®] est extrêmement efficace dans la prévention de la maladie, mais ne modifie pas le cours des infections pré-existantes. Par exemple, dans l'essai FUTURE I, aucune des 2 261 femmes ayant reçu Gardasil[®] et qui n'étaient pas déjà infectées par les types de VPH contenus dans le vaccin n'a développé de maladie liée au VPH. Et dans l'essai FUTURE II, une femme sur les 5 305 ayant reçu Gardasil[®] et qui n'étaient pas déjà infectées par les types de VPH contenus dans le vaccin a développé une maladie liée au VPH. Voilà pourquoi il est si important de vacciner les filles avant qu'elles ne soient en contact avec le virus qui provoque ces maladies.

Dans toutes les populations incluses dans l'étude (situations de la vraie vie), l'efficacité augmente avec le temps, car de nouvelles infections se produisent dans le groupe placebo mais non dans le groupe ayant reçu le vaccin. Le fait que nous constatons des différences significatives entre les groupes placebo et vaccin dans les analyses sur la population globale après un court suivi de trois ans est de bonne augure pour l'efficacité réelle de Gardasil[®] dans les programmes publics.

Q6. Les détracteurs s'interrogent également sur la durée de l'efficacité de Gardasil[®]. Est-ce que cela vaut vraiment la peine de vacciner les filles de neuf ans si le vaccin n'est efficace que pendant cinq ou six ans?

- R. Nos données cliniques montrent que Gardasil® est efficace pendant cinq ans et que la réponse immunitaire déclenchée chez les filles de neuf ans est forte. La réponse immunitaire a même été la plus forte chez les filles de neuf ans. De plus, il y a des preuves d'une forte mémoire immunitaire, le signe d'une protection prolongée. Nous continuons à suivre les femmes incluses dans les études afin de surveiller l'efficacité à plus long terme.
- Q7. Les détracteurs déplorent le manque de données disponibles en ce qui concerne les filles de 9 à 13 ans. Quelle en est la raison?**
- R. L'objectif des essais cliniques avec Gardasil® était de tester l'efficacité du vaccin dans la prévention des infections par le VPH, qui sont transmises lors de rapports sexuels. La plupart des participantes aux essais cliniques étaient âgées de 16 à 26 ans, la tranche d'âge pour laquelle le risque d'infection par le VPH est le plus élevé. Les études démontrant l'efficacité des vaccins contre le VPH sur les paramètres pathologiques chez les filles ne sont pas faisables étant donné les questions légales et éthiques que soulèvent les évaluations de l'activité sexuelle dans cette population et le taux d'exposition au virus relativement bas à cet âge. Comme les filles de 9 à 13 ans n'ont généralement pas d'activité sexuelle, Merck Frosst et Santé Canada se sont entendus pour élargir les résultats obtenus chez les 16-26 ans aux adolescentes plus jeunes, dans la mesure où la réponse immunitaire chez les filles était plus élevée que chez les adolescentes et adultes. Cette « extrapolation » de l'immunogénicité est un critère de substitution accepté de l'efficacité pour la plupart des vaccins infantiles⁵.
- Q8. Les détracteurs prétendent que Gardasil® est onéreux et qu'aucune étude coût-efficacité n'a été réalisée. Qu'avez-vous à répondre?**
- R. Des analyses coût-efficacité approfondies ont été menées sur toute la planète à propos des vaccins contre le VPH, laissant toutes entrevoir une diminution importante de la mortalité liée au cancer du col de l'utérus, ces vaccins venant compléter de façon rentable le dépistage du cancer du col de l'utérus⁶. Une de ces analyses coût-efficacité a été réalisée par le D^r Marc Brisson, titulaire de la chaire de recherche du Canada sur la modélisation mathématique et l'économie de la santé liée aux maladies infectieuses, à l'Université Laval. Dans cette analyse, l'âge des Canadiennes et les données spécifiques au type d'infection, de dysplasies du col de l'utérus, de cancer et de verrues génitales ont été modélisés. Cette étude laisse supposer que la vaccination des adolescentes contre le VPH s'avérera probablement rentable dans le cadre des programmes actuels de tests Pap au Canada⁷.
- Q9. Est-ce que l'immunité à court terme pourrait modifier l'histoire naturelle de l'infection, faisant en sorte que la maladie réapparaîtrait à une intensité différente plus tard dans la vie?**
- R. Comme cela est évoqué dans le commentaire du Journal de l'Association Médicale Canadienne (JAMC), Lippman et ses collègues soulignent l'importance de la durée à long terme de la réponse immunitaire à un vaccin contre le VPH. Il s'agit là en effet d'une considération importante. Il est cependant impossible de dire au début de tout programme de vaccination si les injections de rappel seront nécessaires; c'est le rôle de la surveillance post-vaccinale, d'où son importance. Ce que nous savons, c'est que les titres d'anticorps persistent à un taux pouvant être 10 à 20 fois plus élevé que celui retrouvé après une infection naturelle, pendant au moins cinq ans après la vaccination. De plus, des faits montrent que le vaccin déclenche une forte mémoire immunitaire, qui est un signe de protection à long terme.
- Q10. La prévalence des types de VPH non contenus dans le vaccin ne va-t-elle pas augmenter? Cela semble être le cas pour l'infection pneumococcique invasive.**

R. La menace que d'autres types de VPH oncogènes remplaçant les types de VPH 16 et 18 est davantage un risque théorique qu'un obstacle à la mise en place d'un programme de vaccination reposant sur les données connues sur la virologie, l'histoire naturelle et l'épidémiologie du VPH. Outre l'évaluation de la durée à long terme de la protection, la surveillance post-vaccinale évaluera le risque théorique de ce type de substitution.

Q11. Les détracteurs prétendent que la vaccination contre le VPH pourrait entraîner une baisse des rapports sexuels protégés et des taux de dépistage par le test Pap. Qu'avez-vous à répondre?

R. Il n'y a aucune raison de croire que les Canadiennes penseront qu'un vaccin contre le VPH les protégera de toutes les maladies sexuellement transmissibles. En ce qui concerne les tests Pap, Merck Frosst a toujours préconisé une démarche triple : éducation, vaccination et poursuite des tests Pap. En fait, nous pensons que le vaccin a beaucoup contribué à accroître la sensibilisation à l'importance des tests Pap, à leur utilité et à leur relation avec le VPH. Dans une récente enquête Ipsos-Reid, presque tous les parents canadiens (98 %) savaient que le vaccin ne vient pas se substituer aux tests Pap réguliers et que les tests Pap restent nécessaires à la protection contre le cancer du col de l'utérus, même avec le vaccin contre le VPH.

Q12. Les détracteurs s'interrogent sur le besoin réel d'un vaccin contre le VPH pour prévenir le cancer du col de l'utérus, prétextant que l'éducation sexuelle et le dépistage par test Pap devraient suffire. Qu'avez-vous à répondre?

R. Nous devons dans un premier temps préciser que Gardasil® est indiqué pour le cancer du col de l'utérus ainsi que pour plusieurs autres maladies associées aux types de VPH 6, 11, 16 et 18, comme les cancers de la vulve et du vagin, les verrues génitales et les lésions précédant ces maladies.

Malgré les incroyables progrès de la communication au cours des 20 dernières années et l'amélioration des programmes de dépistage par test Pap, chaque année, les infections par le VPH sont à l'origine d'environ 400 000 résultats anormaux aux tests Pap⁸, 85 000 consultations en raison de verrues génitales et 36 000 nouveaux cas de verrues génitales⁹, ainsi que 1 400 diagnostics de cancer du col de l'utérus et 400 décès attribuables à ce cancer¹⁰. Le VPH est aussi lié à la baisse de fertilité chez la femme et à l'insuffisance ovarienne précoce¹¹. Selon la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, l'incidence du cancer du col de l'utérus est également en augmentation au Canada¹².

Merck Frosst croit donc à une démarche triple : éducation, vaccination et poursuite des tests Pap.

Q13. Les programmes de vaccination contre le VPH ne vont-ils pas laisser de côté les groupes de femmes les plus touchés : immigrantes, réfugiées, autochtones, handicapées, pauvres et celles qui vivent dans des régions éloignées?

R. Merck Frosst soutient une démarche nationale de lutte contre les maladies associées au VPH sur trois axes : éducation, vaccination et poursuite des tests Pap. Nous devons agir sur ces trois axes si nous voulons atteindre toutes les femmes du pays. Outre l'évaluation de la durée à long terme de la protection et du risque théorique de substitution, la surveillance post-vaccinale évaluera la mise en œuvre effective du vaccin pour tout le monde.

Q14. Les détracteurs prétendent qu'il n'existe aucune preuve que Gardasil® ait réduit le nombre de cas de cancer du col de l'utérus ou de décès. Qu'avez-vous à répondre?

R. Pour des raisons éthiques, le cancer du col de l'utérus n'a pas été retenu comme paramètre dans nos études cliniques. Comme les femmes qui présentent des lésions pré-cancéreuses doivent être traitées avant la survenue du cancer du col de l'utérus, les organismes de santé nationaux et internationaux, dont la *Food and Drug Administration* des États-Unis et l'Organisation mondiale de la Santé, ont décidé que l'efficacité contre les CIN 2/3 (grade le plus élevé de lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus et le précurseur obligé du cancer du col de l'utérus) constitue la mesure la plus pertinente sur le plan clinique de l'efficacité réelle d'un vaccin contre le VPH sur le cancer du col de l'utérus¹³.

Q15. Les experts recommandent la mise en place d'un registre pour les vaccins contre le VPH. Merck Frosst est-elle d'accord avec cette idée?

R. Absolument. De fait, en tant qu'entreprise, nous suivons déjà l'impact à long terme de Gardasil® sur l'incidence globale des lésions pré-cancéreuses et des cancers du col de l'utérus grâce au *Nordic Cancer Registry Program*¹⁴.

Q16. N'est-ce pas dans le meilleur intérêt de la santé publique d'étudier les vaccins au-delà des essais cliniques?

R. Merck Frosst, qui fait partie de Merck & Co., Inc., mène plusieurs études pour évaluer l'innocuité et la durée de l'efficacité à long terme, dont l'évaluation post-approbation de 35 000 sujets afin d'évaluer l'innocuité générale et l'issue des grossesses. Un registre des grossesses permettra de mieux surveiller l'issue des grossesses des femmes ayant reçu Gardasil®. En outre, 5 500 participantes de l'étude FUTURE II (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) seront suivies durant toute leur vie. L'évaluation de l'innocuité à long terme et de la durée de l'efficacité de Gardasil® entre dans le cadre du *Nordic Cancer Registry Program*, une évaluation de Gardasil® dans la population des pays scandinaves prévoyant la mise en place d'un registre obligatoire pour les vaccins contre le VPH. Les résultats des tests Pap et des biopsies peuvent être suivis étroitement en Scandinavie, où les gouvernements exigent que les résultats soient signalés par numéro d'identification national¹⁵.

Q17. Ne pourrions-nous pas faire des économies en administrant seulement deux injections aux filles au lieu de trois?

R. Nous ne disposons pas de suffisamment de données pour répondre à cette question, dans la mesure où quasiment toutes les participantes aux essais cliniques ont reçu les trois doses prévues par le protocole. Nous collaborons avec la Colombie-Britannique en ce qui concerne son étude évaluant l'efficacité d'un protocole comportant deux doses de Gardasil®.

Sources :

¹ Statement by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) on CMAJ Commentary, "Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions". (Accessed on August 14, 2007 at: http://www.sogc.org/media/guidelines-hpv-commentary_e.asp)

² Brisson, M et al. The health and economic burden of HPV infection, genital warts, cervical dysplasia and cervical cancer in Canada. Presented at the 7th Canadian Immunization Conference (CIC) on December 3, 2006 in Winnipeg.

³ Public Health Agency of Canada, Cervical Cancer Screening in Canada: 1998 Surveillance Report, Executive Summary. (Accessed at http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccsic-dccuac/exec_e.html).

⁴ Statement by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) on CMAJ Commentary, "Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions". (Accessed on August 14, 2007 at: http://www.sogc.org/media/guidelines-hpv-commentary_e.asp)

⁵ Merck & Co. Q&A document developed for the ACIP Meeting and dated June 29, 2006.

⁶ Barnabas, R.V., Kulasingam, S.L. Economic Evaluations of Human papillomavirus vaccines, Expert Rev pharmacoeconomics Outcomes Res. 7(3) 2007.

⁷ Brisson, M et al., The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada, Vaccine 25, 2007, 5399-5408.

⁸ Statement by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) on CMAJ Commentary, "Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions". (Accessed on August 14, 2007 at: http://www.sogc.org/media/guidelines-hpv-commentary_e.asp)

⁹ Brisson, M et al. The health and economic burden of HPV infection, genital warts, cervical dysplasia and cervical cancer in Canada. Presented at the 7th Canadian Immunization Conference (CIC) on December 3, 2006 in Winnipeg.

¹⁰ Public Health Agency of Canada, Cervical Cancer Screening in Canada: 1998 Surveillance Report, Executive Summary. (Accessed at http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccsic-dccuac/exec_e.html).

¹¹ Statement by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) on CMAJ Commentary, "Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions". (Accessed on August 14, 2007 at: http://www.sogc.org/media/guidelines-hpv-commentary_e.asp)

¹² Statement by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) on CMAJ Commentary, "Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions". (Accessed on August 14, 2007 at: http://www.sogc.org/media/guidelines-hpv-commentary_e.asp)

¹³ Merck & Co. Q&A document developed for the ACIP Meeting and dated June 29, 2006.

¹⁴ Briefing Document presented to the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) of the US FDA on May 18, 2006.

¹⁵ Briefing Document presented to the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) of the US FDA on May 18, 2006.