



Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH)

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Vladimir Gilca

Chantal Sauvageau

Gisèle Trudeau

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

MISE EN PAGES

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

ÉDITION

Unité des communications et de la documentation

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2018

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-80997-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

Table des matières

Liste des sigles et acronymes	II
Mise en contexte et sommaire	1
1 Utilisation des vaccins contre les VPH	3
2 Immunogénicité de moins de trois doses de vaccin.....	3
3 Efficacité de moins de trois doses de vaccin contre les infections incidentes et persistantes	5
4 Efficacité de moins de trois doses de vaccin contre les CIN2+ et les cancers.....	6
5 Efficacité de moins de trois doses de vaccin contre les condylomes	8
6 Résultats avec l'utilisation d'un calendrier mixte de vaccination	9
7 Sécurité des différents vaccins	10
8 Données sur un calendrier à une dose de vaccin contre les VPH	11
9 Considérations économiques et impact de la vaccination déjà observé	12
10 Faisabilité	12
11 Conformité	12
12 Acceptabilité	13
13 Équité et éthique	13
14 Conclusions et recommandations	14
15 Évaluation à prévoir advenant l'utilisation d'un calendrier mixte de vaccination	14
Références.....	15
Liste des membres du CIQ	19
Annexe 1 Synthèse des déclarations d'intérêts.....	20

Liste des sigles et acronymes

CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GAVI	<i>Global Alliance for Vaccines and Immunization</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCI	<i>National Cancer Institute of USA</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PBNA	<i>Pseudovirion-Based Neutralization Assay</i>
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
TMG	Titres moyens géométriques
VAERS	<i>Vaccine Adverse Events Reporting System</i>
VPH	Virus du papillome humain
VSD	<i>Vaccine Safety Datalink</i>

Mise en contexte et sommaire

Mise en contexte

Lors de l'implantation en 4^e année du primaire du programme de vaccination des filles contre les virus du papillome humain (VPH) en 2008, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a recommandé l'utilisation du vaccin quadrivalent Gardasil. Bien que le vaccin Cervarix protège contre les VPH associés au cancer (VPH 16 et 18), le CIQ lui a préféré le Gardasil qui, en plus d'être efficace contre les VPH 16 et 18, protège contre ceux qui causent la grande majorité des condylomes (VPH 6 et 11). Cette position a été réitérée dans les recommandations du rapport sur la mise à jour des connaissances publié en 2012. À la lumière des études montrant que deux doses de Gardasil données à six mois d'intervalle à des préadolescentes assuraient des niveaux élevés d'anticorps, le CIQ a recommandé en 2013 de ne pas donner de dose additionnelle en 3^e secondaire. Le Québec a donc toujours offert un calendrier à deux doses de vaccin dans son programme de routine en 4^e année du primaire. Depuis septembre 2016, les filles et les garçons de 4^e année du primaire sont admissibles à la vaccination contre les VPH. Au même moment, le vaccin quadrivalent Gardasil utilisé dans le cadre du programme public au Québec a été remplacé par le vaccin nonavalent Gardasil-9 qui ajoutait la protection contre cinq autres types de VPH (31, 33, 45, 52 et 58) associés au cancer.

En 2014, le MSSS a demandé au CIQ quelle place pourrait occuper le Cervarix dans le programme public de vaccination. La revue de la littérature effectuée à ce moment-là avait montré que le vaccin Cervarix est hautement immunogène et efficace dans la prévention des infections et des précurseurs des cancers reliés aux VPH 16 et VPH 18 et semble induire une certaine protection croisée contre les VPH 31, VPH 33 et VPH 45. À noter que les VPH 16 et VPH 18 sont responsables d'environ 70 % de cas de cancer du col de l'utérus, de la grande majorité des autres cancers chez les femmes et de la presque totalité des cancers attribuables aux VPH chez les hommes. Cependant, le Cervarix ne protège pas ou protège très peu contre les condylomes anogénitaux. Cette revue avait aussi montré qu'il n'y avait pas de données sur l'utilisation de différents vaccins contre les VPH chez la même personne.

Dans un tel contexte, le CIQ avait recommandé de :

- faire une évaluation de l'efficacité populationnelle et du coût-efficacité d'un éventuel programme de vaccination mixte avec une dose de vaccin bivalent (Cervarix) et une dose de vaccin nonavalent (Gardasil-9);
- continuer l'étude sur l'immunogénicité de deux doses de Gardasil en offrant aux participantes une 3^e dose, soit de Gardasil, soit de Cervarix;
- mener une étude d'immunogénicité de deux doses de Gardasil-9 versus une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix.

En juillet 2017, dans le contexte :

- de l'existence d'un programme de vaccination des filles et des garçons contre les VPH;
- des résultats encourageants d'études sur un calendrier mixte;
- de l'offre faite par la compagnie GSK de fournir le vaccin Cervarix à un coût qui est considérablement plus bas;

le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a posé au CIQ la question suivante :

Quelle place le vaccin Cervarix pourrait-il occuper dans le cadre de l'actuel programme de vaccination, dans le but d'optimiser la prévention des maladies attribuables aux virus du papillome humain dans la population?

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité populationnelle et du coût-efficacité d'un programme de vaccination mixte avec une dose de Cervarix et une dose de Gardasil-9 ont été présentés au CIQ en décembre 2014. Les résultats de l'étude sur la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de Cervarix administrée après 2 doses de Gardasil ont été présentés au CIQ en 2015 et les résultats de l'étude sur un calendrier mixte à une dose de Cervarix et une dose de Gardasil-9 ont été présentés en juin et septembre 2017 (voir la section sur les calendriers mixtes pour plus de détails).

Sommaire

Plusieurs nouvelles données sur l'immunogénicité et l'efficacité de moins de trois doses de vaccins contre les VPH sont devenues disponibles depuis la publication du rapport du CIQ sur la mise à jour des connaissances en 2012. Le calendrier à deux doses est devenu une norme bien reconnue dans le monde. Un tel calendrier est présentement utilisé dans plus de la moitié des pays (48/82) où existent des programmes de vaccination contre les VPH. C'est de plus le calendrier accepté et recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ainsi que le *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI).

Certaines études cliniques et écologiques ont même présenté des résultats intéressants et prometteurs en ce qui concerne l'immunogénicité et l'efficacité d'une seule dose de vaccin contre les VPH. Les études d'immunogénicité montrent des taux de séroconversion après une dose de vaccin qui souvent dépassent 95 %, mais généralement avec des TMG considérablement plus bas que ceux observés après 2 et 3 doses. Toutefois, les titres d'anticorps observés après une seule dose sont plus élevés (\approx 4-11 fois) que les titres observés chez les femmes infectées et qui ont réussi à éliminer les virus. L'avidité des anticorps après une dose de vaccin est similaire à l'avidité observée après 2 et 3 doses, et les anticorps persistent à un niveau stable pour au moins 4 ans. Les données des études cliniques d'efficacité suggèrent qu'une dose de vaccin assure une protection contre les infections incidentes (70-90 %) et les infections persistantes (85-100 %) causées par les types de virus inclus dans les vaccins. Ce niveau de protection est similaire à celui assuré par 2 et 3 doses de vaccin. Les résultats des études écologiques sont plus hétérogènes. Ces études sont sujettes à des biais importants qui pourraient entraîner une sous-estimation de l'efficacité d'une et de deux doses de vaccin.

Au niveau international, des efforts importants sont mis en place pour mieux évaluer l'immunogénicité et l'efficacité des calendriers à une seule dose de vaccin ou à deux doses espacées de plusieurs mois, voire années. Des résultats plus robustes à ce sujet sont attendus dans les prochaines années.

La sécurité et l'immunogénicité d'un calendrier mixte qui prévoit l'utilisation de différents vaccins contre les VPH chez le même vacciné ont été évaluées dans au moins trois études cliniques. Les résultats de ces études montrent que les calendriers mixtes à deux et trois doses ont un profil d'innocuité acceptable et semblable à celui des calendriers qui utilisent un seul vaccin.

Les résultats des études cliniques menées au Québec indiquent qu'après une seule dose de vaccin, 99 % à 100 % des enfants de 9-10 ans ont des anticorps contre les virus inclus dans les vaccins. Les quelques jeunes n'ayant pas d'anticorps détectables contre certains types de VPH par ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) et testés à nouveau par PBNA (*Pseudovirion-Based Neutralization Assay*) avaient tous des anticorps neutralisants.

L'administration d'une dose de Gardasil-9 suivie d'une dose de Cervarix a montré un profil de sécurité acceptable et cette combinaison induit des anticorps contre les neuf types de VPH inclus dans le Gardasil-9 chez tous les jeunes testés (100 %). Les TMG des anticorps contre les VPH 16 et VPH 18 étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix (ou vice versa) que dans le groupe ayant reçu deux doses de Gardasil-9. Par contre, les TMG contre les 7 types de VPH inclus dans le Gardasil-9 mais pas dans le Cervarix étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu deux doses de Gardasil-9. Dans ces deux études menées au Québec, après l'administration de Cervarix aux participants ayant reçu une dose de Gardasil-9, une croissance de 3 à 9 fois des TMG contre les VPH 31, 33, 45, et 52 a été observée. Les TMG d'anti-VPH 58 étaient déjà relativement élevés après la dose de Gardasil-9 et ont augmenté de 1,5 fois après l'administration de Cervarix. Chez les mêmes sujets, après l'administration d'une dose de Cervarix, les TMG d'anti-VPH 6 et VPH 11 ont augmenté de 1,6-1,8 fois. À mentionner que l'importance clinique de différents titres d'anticorps reste inconnue. Par contre, l'augmentation des anticorps contre les types de virus non inclus dans le Cervarix est consistante avec les résultats des études ayant montré une efficacité croisée procurée par ce vaccin.

L'analyse économique montre qu'au Québec, le coût d'un programme utilisant un calendrier mixte serait d'environ 3 M\$ de moins par cohorte d'âge vaccinée par rapport au programme actuel à deux doses de Gardasil-9.

On estime que la faisabilité d'utilisation d'un calendrier mixte devrait être assez semblable à celle du calendrier actuel de vaccination, particulièrement pour la vaccination en milieu scolaire.

Le calendrier n'utilisant que le vaccin Cervarix n'a pas été considéré puisqu'il ne protège pas ou protège très peu contre les condylomes. Le calendrier actuel à deux doses de Gardasil-9 fournit une assurance que l'on conservera les acquis à l'égard de la réduction du fardeau associé aux VPH. Cependant, les membres du CIQ estiment qu'un calendrier mixte maximise la réponse immunitaire contre les VPH de type 16 et 18 tout en assurant une bonne immunité contre les autres 7 types de VPH inclus au vaccin Gardasil-9. Le calendrier mixte est l'option la plus efficiente dans l'hypothèse d'un prix unitaire inférieur du Cervarix à celui du Gardasil-9.

Recommandations

Au terme d'un vote, les membres actifs du CIQ ont exprimé unanimement une préférence pour un calendrier mixte pour les jeunes de 9 à 17 ans en bonne santé plutôt qu'un calendrier uniquement avec le Gardasil-9, pourvu que la différence de prix soit appréciable.

Quelle que soit la décision prise par le MSSS, la surveillance de l'épidémiologie des infections et maladies associées aux VPH devra être poursuivie, notamment pour les condylomes. Advenant des modifications dans l'épidémiologie de la maladie, l'avis du CIQ sera revu et le programme adapté en conséquence.

Pour les individus âgés de 18 ans et plus ainsi que pour les autres groupes (ex. : immunodéprimés), le calendrier de vaccination demeure inchangé. Le PIQ peut être consulté pour des précisions sur les différents calendriers de vaccination.

1 Utilisation des vaccins contre les VPH

Au moment d'écrire cet avis, en novembre 2017, le vaccin Gardasil est homologué dans 134 pays, le vaccin Cervarix dans 135 pays et le vaccin Gardasil-9 dans 34 pays (communication écrite Merck et GSK, novembre 2017). Dans 82 pays, la vaccination contre les VPH est incluse dans les programmes nationaux de vaccination. Onze de ces pays offrent la vaccination aux filles et aux garçons et 71 seulement aux filles(1). Le vaccin Cervarix est utilisé dans les programmes publics de 31 pays et le vaccin Gardasil ou Gardasil-9, dans 64 pays. Dans 13 pays, les deux vaccins sont utilisés selon les régions ou différents groupes. Au début de l'année 2017, 48 pays utilisaient un calendrier à deux doses du vaccin(2).

Depuis l'homologation des vaccins contre les VPH en 2006, plus de 270 millions de doses ont été distribuées(3). Environ 170 millions de ces doses étaient du Gardasil, 32 millions, du Gardasil-9 et 71 millions, du Cervarix (communication écrite Merck et GSK, novembre 2017).

2 Immunogénicité de moins de trois doses de vaccin

Les résultats de deux revues systématiques de la littérature(4,5) indiquent que l'immunogénicité de 2 doses de vaccin contre les VPH chez les jeunes de 9 à 14 ans n'est pas inférieure à celle de 3 doses administrées aux femmes de 15-24 ans, groupe pour lequel l'efficacité a été clairement démontrée(5). Dans une note de synthèse de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de mai 2017(6), il est spécifié que l'immunogénicité d'un calendrier à deux doses et à trois doses a été comparée dans quatre études cliniques randomisées (une sur le vaccin quadrivalent, deux sur le vaccin bivalent et une sur le vaccin nonavalent)(7-10) et deux études non randomisées (sur les vaccins quadrivalent et bivalent) (11,12). Dans les études randomisées, le calendrier à 2 doses chez les filles donnait des titres moyens géométriques (TMG) non inférieurs, voire supérieurs à ceux du calendrier à 3 doses chez les jeunes femmes. Concernant la séroconversion un mois après la dernière dose, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes qui ont reçu 2 ou 3 doses de vaccin. Dans les 2 études

non randomisées, les titres moyens géométriques étaient non inférieurs pour le VPH 11 et le VPH 18, mais non concluants pour le VPH 6 et le VPH 16 (résultats hétérogènes parmi les différentes études); les données de séroconversion n'étaient pas disponibles(4,6). De plus, une autre étude a comparé l'immunogénicité du vaccin nonavalent, lorsqu'administré selon un calendrier à 2 doses chez les filles et les garçons ou selon un calendrier à 3 doses chez les jeunes femmes. Un mois après la dernière dose de vaccin, la réponse immunitaire en anticorps (séroconversion et TMG) chez les filles et les garçons ayant reçu 2 doses de vaccin espacées de 6 ou 12 mois était non inférieure à celle observée chez les jeunes femmes ayant reçu 3 doses(13).

Plus récemment, deux études de suivi (*follow-up*) ont mesuré la persistance de l'immunité chez les filles vaccinées avec deux ou trois doses de vaccin bivalent(14,15). Dans une de ces études, les filles de 9-14 ans ont été initialement randomisées 1:1 pour recevoir deux doses du vaccin à un intervalle de 6 ou 12 mois. Un 3^e groupe incluait des femmes âgées de 15 à 25 ans qui ont reçu 3 doses du vaccin (0, 1 et 6 mois). Le suivi à 36 mois a montré une non-infériorité pour la séroconversion et les TMG entre les filles ayant reçu 2 doses de vaccin et les femmes ayant reçu 3 doses(14). La 2^e étude effectuée aux Pays-Bas a comparé la persistance de l'immunité chez des filles vaccinées à l'âge de 12 ans, soit avec 2 doses (0 et 6 mois) ou 3 doses de vaccin bivalent (0, 1 et 6 mois). Dans cette étude écologique, une analyse stratifiée pour le temps écoulé depuis l'administration de la première dose du vaccin a été effectuée (0-2, 2-3, 3-4 ou 4-41/2 ans). Les TMG d'anticorps pour les VPH 16 et VPH 18 étaient non inférieurs pour toutes les périodes, à l'exception du VPH 18, 2-3 ans après la 1^{re} dose. De plus, l'avidité des anticorps était similaire dans les deux groupes à l'étude. L'index de l'avidité des anticorps croisés contre les VPH 31/33/45 était aussi non inférieur dans le groupe ayant reçu 2 doses comparativement au groupe ayant reçu 3 doses du vaccin.

De plus, une revue systématique de la littérature et méta-analyse des études qui ont comparé l'immunogénicité de 2 versus 3 doses des vaccins contre les VPH a été publiée en 2017(2). Dans cette méta-analyse, sept études cliniques ont été incluses. Dans les études randomisées (n = 3), les TMG des

anticorps contre le VPH 16 et le VPH 18 étaient non inférieurs ou non concluants (résultats hétérogènes dans différentes études recensées) jusqu'à 24 mois après la vaccination. Dans les études non randomisées (n = 4), les TMG chez les adolescentes vaccinées avec 2 doses du vaccin étaient non inférieurs ou supérieurs aux TMG observés chez les femmes vaccinées avec 3 doses du vaccin(2). Les résultats de cette méta-analyse arrivent au même constat que ceux de deux revues antérieures de la littérature qui montrent que deux doses des vaccins contre les VPH induisent une réponse immunitaire satisfaisante lorsqu'administrées aux adolescents et aux préadolescents(4,5).

Le seuil d'anticorps anti-VPH définissant la protection reste inconnu, mais pourrait être très faible. Il est même possible que le titre d'anticorps nécessaire pour assurer la protection après la vaccination soit en dessous des seuils de détection des tests sérologiques actuellement utilisés(16). Cette hypothèse est soutenue par les études montrant l'absence de lésions associées aux types inclus dans le vaccin même si les anticorps ne sont plus détectables 8 à 10 ans après la vaccination(17). Cette hypothèse est également soutenue par les résultats rapportés dans les modèles animaux qui montrent que des titres très bas sont suffisants pour assurer la protection(18). De plus, les titres d'anticorps induits par 2 doses de vaccin étaient beaucoup plus élevés (au moins 11,7 fois par ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay* et 4,8 fois par PBNA - *pseudovirion-based neutralization assay*) que les titres d'anticorps observés chez les femmes infectées avec les virus qui ont réussi à éliminer l'infection(19). Il est aussi possible qu'à long terme la mémoire immunitaire ainsi que l'affinité et l'avidité des anticorps soient plus importantes que les titres d'anticorps. Les études ont montré que l'avidité des anticorps est similaire après 3, 2 et même 1 dose de vaccin(20,21). Des résultats similaires ont aussi été rapportés en ce qui concerne le nombre de cellules B mémoire et de cellules T CD4 après 2 et 3 doses du vaccin. Ces preuves immunobiologiques appuient l'idée que 2 doses du vaccin peuvent être suffisantes pour induire une protection à long terme. Il y a aussi la possibilité théorique, non démontrée encore, que chez les personnes vaccinées l'infection stimule un rappel immunologique qui entraîne la production suffisante d'anticorps pour neutraliser le virus au niveau des muqueuses(17,19).

3 Efficacité de moins de trois doses de vaccin contre les infections incidentes et persistantes

Au moins cinq études ont montré une forte efficacité vaccinale après l'administration d'une seule dose de vaccin quadrivalent ou bivalent(21–25). Ces études incluent des femmes n'ayant pas reçu la série complète de vaccinations, ce qui complique l'interprétation des résultats, notamment à cause de la non-randomisation des femmes selon le nombre de doses, de la taille relativement petite des échantillons ayant reçu moins de 3 doses et du faible nombre d'infections incidentes et persistantes(6). Toutefois, les résultats de toutes ces études sont consistants et montrent une efficacité élevée contre les infections incidentes (première détection d'une VPH) et persistantes (détection du même VPH lors d'au moins deux visites à 6 ou 12 mois d'intervalle) peu importe le nombre de doses reçues(23).

La première étude qui a évalué l'efficacité de moins de 3 doses du vaccin contre les infections persistantes (12 mois) a été réalisée au Costa Rica par le *National Cancer Institute of USA* (NCI)(22). Dans cette étude, après un suivi médian de 4,2 ans des femmes vaccinées à l'âge de 18-26 ans, l'efficacité de 1, 2 ou 3 doses du vaccin bivalent à protéger contre les infections persistantes avec les VPH 16 et VPH 18 a été estimée respectivement à 100 % (95 % IC : 66,5-100,0 %), 84,1 % (95 % IC : 50,2-96,3 %) et 80,9 % (95 % IC : 77,1-87,7 %).

L'efficacité de 2 doses du vaccin bivalent contre les infections persistantes a aussi été rapportée dans une sous-analyse des résultats d'une étude randomisée de phase III(26). Dans cette étude, des femmes âgées de 15-25 ans ont été recrutées (n = 977) pour recevoir 3 doses de vaccin (0, 1 et 6 mois). Toutefois, 5,2 % des femmes recrutées ont reçu seulement 2 doses de vaccin. Après un suivi de 48 mois des femmes ayant reçu 2 doses (généralement espacées de 1 mois), l'efficacité vaccinale contre les infections persistantes (durée ≥ 6 mois) avec les VPH 16 et VPH 18 a été estimée à 100 % (95 % IC : 33,1 à 100 %) et était non inférieure à celle observée après 3 doses(26).

Les résultats des études du NCI et de GSK (étude PATRICIA) ont été analysés ensemble pour évaluer l'efficacité de moins de 3 doses du vaccin bivalent(27). Dans cette analyse, 1 185 femmes ayant reçu 2 doses du vaccin et 543 femmes ayant reçu une seule dose du vaccin bivalent ont été incluses. Après 4 ans de suivi (prélèvements effectués chaque 12 mois), l'efficacité de 1, 2 ou 3 doses de vaccin contre les infections incidentes a été estimée à 87,5 % (95 % IC : 60,9-97,1 %), 81,2 % (95 % IC : 59,5-92,3 %) et 81,4 % (95 % IC : 78,7-83,8 %). La même analyse a montré une efficacité similaire contre les infections persistantes dans les groupes ayant reçu 1, 2 ou 3 doses (6 et 12 mois). Plus spécifiquement, l'efficacité contre les infections persistantes (6 mois) avec le VPH 16 et VPH 18 après 1, 2 et 3 doses a été respectivement de 100 % (95 % IC : 67,4-100 %), 87,9% (95 % IC : 54,0-98,1 %) et 93,6 % (95 % IC : 91,2-95,5 %)(27).

Une autre étude randomisée a été initiée en 2009 en Inde. L'objectif de cette étude était de comparer l'immunogénicité et l'efficacité de 2 et 3 doses de vaccin quadrivalent lorsqu'administré aux filles/femmes âgées de 10 à 18 ans(21). La vaccination a été arrêtée par le gouvernement indien pour des raisons non reliées à l'étude, mais le suivi des participantes a été maintenu. Cet arrêt a mené à la perte de la randomisation, mais à la formation de cohortes de femmes (n = 17 729) qui ont reçu soit une dose (n = 4 950), 2 doses (0 et 2 mois; n = 3 452), 2 doses (0 et 6 mois; n = 4 979) ou 3 doses (0, 2 et 6 mois; n = 4 348). Moins de 3 doses de vaccin ont induit des anticorps neutralisants contre les 4 génotypes de VPH inclus dans le vaccin. Après 48 mois de suivi, les TMG étaient similaires dans les groupes ayant reçu 2 doses à un intervalle de 180 jours ou plus ou 3 doses de vaccin, mais considérablement plus bas dans le groupe ayant reçu une seule dose ou deux doses rapprochées. Cependant, l'index d'avidité des anticorps (mesuré aux mois 7 et 18 de l'étude) était similaire dans les 4 groupes à l'étude. Après un suivi médian de 4,7 ans, aucune infection persistante au VPH 16 ou VPH 18 n'a été détectée parmi les 838 femmes pour qui deux tests de dépistage ou plus avaient été effectués, indépendamment du nombre de doses de vaccin reçues (1, 2 ou 3 doses). Les auteurs concluent que 2 doses de vaccin administrées à un intervalle de 180 jours ou plus sont non inférieures du point de vue immunologique et que les résultats suggèrent que 1, 2 et 3 doses assurent la même protection contre les

infections incidentes et persistantes avec les VPH 6, 11, 16 et 18, au moins à court et moyen terme.

L'efficacité de moins de trois doses du vaccin bivalent a aussi été rapportée par une étude écologique réalisée en Écosse(28). Dans cette étude, 5 949 prélèvements cytologiques ont été testés pour la présence de VPH 16 et VPH 18. Le nombre de femmes ayant reçu 1, 2 (0 et 1 mois) ou 3 doses du vaccin était respectivement de 1853, 300 et 177. Plus de la moitié (56,4 %) des femmes étaient âgées de 17 ans et plus au moment de la vaccination et les autres étaient âgées de 15-16 ans. Il est donc possible que plusieurs de ces femmes étaient sexuellement actives et potentiellement infectées avec des VPH au moment de la vaccination. Dans cette étude, l'efficacité vaccinale ajustée pour l'âge de 1, 2 et 3 doses contre les VPH 16 et VPH 18 était respectivement de 48,2 % (95 % IC : 16,8-68,9 %), 54,8 % (95 % IC : 30,7-70,8 %) et 72,8 % (95 % IC : 63,8-80,3 %). L'immunité croisée contre les VPH 31/33/45 était similaire après 2 et 3 doses du vaccin (48,3 % [95 % IC : 7,6-68,9 %] et 55,2 % [95 % IC : 32,6-70,2 %], mais elle était absente chez les femmes n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin (-1,62 % [95 % IC : -85,1, 45,3 %]).

Finalement, une étude publiée en février 2018(25) a évalué la persistance des anticorps et l'incidence cumulative des infections avec les VPH 16 et VPH 18 sur une période moyenne de 7 ans. Dans cette étude, la comparaison a été effectuée entre les femmes ayant reçu 1 dose (n = 134), 2 doses (0 et 6 mois n = 79; 0 et 1 mois n = 193) ou 3 doses (n = 2043) de vaccin bivalent. Parmi les femmes ayant reçu 1 dose, 2 doses (0 et 1 mois), 2 doses (0 et 6 mois) et 3 doses, des infections incidentes ou persistantes avec les VPH 16 et VPH 18 étaient présentes chez respectivement 1,5 % (95 % IC : 0,3-4,9 %), 3,6 % (95 % IC : 1,6-7,1 %), 3,8 % (95 % IC : 1,0-10,1 %) et 4,3 % (95 % IC : 3,5-5,3 %). La prévalence des autres VPH oncogènes et non oncogènes après l'exclusion des VPH 16/18/31/33/45 était élevée et similaire dans les quatre groupes à l'étude. La dernière observation indique que l'incidence faible des infections avec les VPH 16 et VPH 18 mesurée dans les groupes ayant reçu 1 ou 2 doses de vaccin n'est pas due à l'absence d'exposition aux VPH. À noter aussi que dans cette étude, 7 ans après la vaccination, toutes les femmes (100 %) étaient toujours séropositives pour les anticorps contre les VPH 16 et 18(25).

4 Efficacité de moins de trois doses de vaccin contre les CIN2+ et les cancers

Deux revues systématiques ont évalué les études qui ont mesuré l'efficacité du vaccin contre le VPH à prévenir des lésions précancéreuses de haut grade au niveau de la population avec des résultats très variés (de 3 % à 84 %)(6,29). La plupart des études analysaient des données administratives sans avoir la capacité d'éviter les biais de détection et de contrôler pour les comportements sexuels et d'autres facteurs potentiellement confondants(30-32). Peu de cohortes vaccinées ont atteint l'âge du dépistage qui permet d'identifier des lésions précancéreuses du col de l'utérus. De plus, la mesure de l'incidence des lésions précancéreuses est sujette aux variations dans les stratégies et fréquentations de dépistage. Quelques-unes de ces études ont évalué l'efficacité contre les lésions de haut grade pour les femmes vaccinées avec moins de 3 doses(23,30-35). Dans ces études qui incluent des femmes n'ayant pas reçu la série complète de vaccinations, l'interprétation des résultats doit être faite avec prudence étant donné leurs nombreuses limites méthodologiques, notamment la non-randomisation des femmes selon le nombre de doses, la faible taille de l'échantillon, la vaccination réalisée dans le cadre d'activités de rattrapage et le petit nombre d'infections incidentes ou persistantes(6).

Une étude menée au Manitoba a mesuré l'efficacité contre les lésions de haut grade sans égard au type de VPH en comparant des femmes vaccinées avec une dose ou plus (sans stratifier en fonction du nombre de doses reçues) à des femmes non vaccinées. L'étude a montré une efficacité de 53 % contre les lésions de haut grade parmi le groupe des femmes vaccinées à l'âge de 15-17 ans. Cette étude ne montrait pas d'efficacité chez les femmes vaccinées à un âge plus avancé (18 ans et plus) ou celles qui avaient déjà eu une lésion détectée à la cytologie avant la vaccination(32).

L'étude de Hariri et collab. menée aux États-Unis a mesuré l'efficacité vaccinale contre les lésions de haut grade CIN2+ associées aux VPH 16 et 18. De 2008 à 2012, la proportion des CIN2+ due à ces deux virus a diminué de 53,6 % à 28,4 % parmi les femmes qui avaient reçu une dose ou plus de vaccin (P_{tendance}

< 0,001). Il n'y avait pas de réduction significative parmi les femmes non vaccinées (57,1 % vs 52,5 %; $P_{\text{tendance}} = 0,08$) ou parmi celles dont le statut vaccinal était inconnu (55,0 % vs 50,5 %; $P_{\text{tendance}} = 0,71$) durant la même période. La proportion de lésions CIN3/CIS attribuables aux VPH 16 et 18 a diminué de 76,0 % en 2008 à 60,9 % en 2012 ($P_{\text{tendance}} = 0,06$) parmi les femmes vaccinées avec une dose ou plus, mais aucun changement n'a été observé parmi les deux autres catégories (non vaccinées ou statut vaccinal inconnu). L'efficacité était nettement plus grande (72 % [IC 95 % 45-86 %]) parmi celles qui avaient initié leur vaccination plus de 4 ans avant leur test de dépistage ayant mené au diagnostic de la lésion de haut grade. Cette efficacité était respectivement de 21 % (IC 95 % : 1-37 %) et de 49 % (IC 95 % : 28-64 %) parmi celles ayant initié leur vaccination respectivement entre 25-36 mois et 37-48 mois avant leur test de dépistage(30).

L'étude de type cas-témoins de Crowe et collab.(31) réalisée en Australie a été menée auprès de femmes admissibles à la vaccination de rattrapage et qui avaient eu un test de dépistage par cytologie. Les femmes ayant eu un résultat de cytologie normal étaient considérées comme les témoins. L'étude a montré une efficacité vaccinale contre les lésions de haut grade CIN2+ (confirmé en histologie après un test de dépistage anormal) de 46 % parmi les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin. L'étude a également montré une efficacité de 21 % parmi les femmes ayant reçu 2 doses (0, 2 mois essentiellement) et aucune efficacité statistiquement significative parmi celles n'ayant reçu qu'une dose. Les femmes ayant reçu 3 doses étaient plus jeunes lors de la vaccination (17 ans) comparativement à celles qui avaient reçu 2 et 1 doses (19 et 21 ans, respectivement). De plus, les femmes ayant eu un diagnostic de CIN2+ (les cas) étaient davantage défavorisées sur le plan socio-économique. Enfin, des analyses présentées dans des documents supplémentaires montraient que la protection offerte dans le groupe ayant reçu 1 et 2 doses augmentait lorsque l'analyse débutait après avoir laissé 180 ou 365 jours avant le début du décompte des cas, afin de réduire l'inclusion de cas prévalents (déjà infectés) au moment de la vaccination.

Une autre étude australienne ayant combiné deux registres (cytologie et vaccination) a évalué une cohorte de femmes âgées de moins de 17 ans en 2007

(admissibles à la vaccination en milieu scolaire) et qui avaient eu un test de dépistage entre 2007 et 2011. Cette étude a montré une efficacité de près de 40 % contre les lésions de haut grade parmi les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, mais aucune efficacité statistiquement significative n'a été démontrée pour celles vaccinées avec 1 ou 2 doses (0, 2 mois)(33).

Brotherton et collab.(34) ont analysé une autre cohorte au sein du même état australien à l'aide des mêmes registres que ceux utilisés dans l'étude précédente(33). Les femmes pour cette analyse étaient âgées de 26 ans ou moins en 2007 (admissibles à la vaccination gratuite en milieu scolaire ou de rattrapage) et devaient avoir eu un test de dépistage durant la même période que celle utilisée dans l'étude précédente, soit entre 2007 et 2011. Ils ont observé une protection contre les anomalies cytologiques de bas et de haut grade, peu importe le nombre de doses reçues, pourvu que la vaccination eût été réalisée avant le début des activités de dépistage. La protection contre les anomalies cytologiques de haut grade était de 56 % pour une dose (RR 0,44; IC 95 % 0,32-0,59), de 37 % pour 2 doses (RR 0,63; IC 95 % 0,50-0,80) et de 47 % pour 3 doses (RR 0,53; IC 95 % 0,47-0,60). De façon consistante avec l'étude précédente, ils n'ont pas observé de protection significative parmi les femmes ayant reçu une ou deux doses lorsque l'analyse était restreinte à celles dont la trouvaille cytologique avait été confirmée histologiquement (CIN2+). Par contre, une analyse supplémentaire parmi le groupe de participantes âgées de moins de 16 ans lors de la vaccination a montré une protection contre les lésions confirmées histologiquement tant pour le groupe 1 dose que le groupe 2 doses, bien que non statistiquement significative probablement en raison de la petite taille de l'échantillon.

Contrairement aux études citées précédemment qui ont évalué l'efficacité populationnelle du vaccin quadrivalent, une sous-analyse de l'étude de Pollock et collab.(35) réalisée en Angleterre a permis d'étudier la protection offerte par le vaccin bivalent contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus. Une protection a été observée pour le groupe plus nombreux des femmes ayant reçu 3 doses, mais elle n'était pas statistiquement significative pour les groupes ayant reçu 1 ou 2 doses.

Une première donnée d'efficacité vaccinale statistiquement significative démontrée contre le cancer du col utérin invasif a été présentée au congrès Eurogin tenu à Amsterdam en octobre 2017 (abstract : MSS 7-2) à la suite du suivi longitudinal de cohortes de femmes non vaccinées et de femmes incluses dans les premiers essais cliniques des vaccins ayant eu lieu en Finlande. Au suivi de 10 ans, l'analyse a montré que parmi les femmes non vaccinées, 10 avaient développé un cancer invasif, alors qu'aucune des femmes vaccinées n'en avait développé, pour une efficacité de 100 %. L'information sur le nombre de doses n'était pas présentée, mais nous pouvons présumer qu'elles avaient reçu majoritairement trois doses considérant l'âge des femmes suivies (16-24 ans au recrutement) et du fait qu'elles avaient été vaccinées dans le cadre d'essais cliniques de compagnies.

5 Efficacité de moins de trois doses de vaccin contre les condylomes

Les condylomes anogénitaux ont une période relativement courte d'incubation, le plus souvent de 1 à 6 mois (min. 2 semaines, max. 8 mois), et une histoire naturelle beaucoup plus courte que celle des cancers reliés aux VPH(23,36). Dans ce contexte, la réduction au niveau populationnel de l'incidence des condylomes est une mesure rapide démontrant l'efficacité sur le terrain des vaccins contre les VPH. De telles preuves ont été obtenues dans des études écologiques menées dans des pays qui ont introduit la vaccination avec le vaccin Gardasil dans leurs programmes nationaux d'immunisation et qui possèdent des bases de données populationnelles permettant de connaître la fréquence des condylomes et de la vaccination(36-40). Dans une revue de la littérature réalisée en 2015, 16 publications en provenance de 6 pays ont été répertoriées et présentaient l'impact de la vaccination sur l'incidence des condylomes anogénitaux. Ces études montrent de façon consistante une diminution importante des condylomes dans les cohortes admissibles à la vaccination et l'absence virtuelle de condylomes parmi les jeunes femmes vaccinées à l'âge de 10-16 ans. Dans certaines de ces études, l'efficacité de moins de trois doses du vaccin a été rapportée et est détaillée ci-après(37,41).

Une étude suédoise récente a estimé l'incidence des condylomes selon l'intervalle de temps écoulé entre la 1^{re} et la 2^e dose de vaccin quadrivalent et l'âge au moment de la vaccination(37). Dans cette étude, les chercheurs ont utilisé des registres populationnels. Au total, 264 498 filles et femmes âgées de 10 à 27 ans ont été incluses dans la cohorte à l'étude (toutes vaccinées avant l'âge de 20 ans); 79 042 ont reçu 2 doses et 185 456 ont reçu 3 doses de vaccin. Un diagnostic de condylomes anogénitaux a été rapporté chez 619 femmes (0,2 %). Généralement, l'incidence des condylomes était plus élevée parmi les femmes ayant commencé la vaccination à l'âge de 17-19 ans que parmi les femmes vaccinées à l'âge de 16 ans et moins. Lorsqu'analysé selon l'intervalle entre les premières 2 doses (0-3 mois, 4-7 mois et 8 mois et plus), il y avait beaucoup de variations dans les taux d'incidence et souvent avec des différences non statistiquement significatives entre les sous-groupes. Les résultats observés chez les femmes ayant reçu 2 doses de vaccin avec un intervalle de 4 à 7 mois entre les deux premières doses étaient similaires aux résultats observés après 3 doses. Parmi les femmes vaccinées avant l'âge de 17 ans ayant reçu 2 doses de vaccin à un intervalle de 4-7 mois, le taux d'incidence ajusté pour l'âge était de 79/100 000 p.-a (95 % IC : 24-133/100 000 p.-a) et parmi les femmes ayant reçu 3 doses avec les premières 2 doses espacées aussi de 4-7 mois, le taux était de 91/100 000 p.-a (95 % IC : 28-154/100 000 p.-a). Les résultats étaient non concluants pour 8 mois et plus, car le nombre de femmes était plus limité et les intervalles de confiance larges. Les auteurs concluent que deux doses de vaccin espacées de 4-7 mois peuvent être aussi efficaces contre les condylomes que 3 doses.

Une autre étude a rapporté les ratios des taux d'incidence (IRR) des condylomes dans une cohorte de 1 045 165 filles et jeunes femmes âgées de 10 à 24 ans(41). Une réduction importante des condylomes a été observée parmi les femmes vaccinées, indépendamment du nombre de doses reçues. Plus spécifiquement, le IRR était de 0,31 (95 % IC : 0,20-0,49), 0,29 (95 % IC : 0,21-0,40) et 0,18 (95 % IC : 0,15-0,22) respectivement parmi les femmes ayant reçu 1, 2 ou 3 doses de vaccin quadrivalent. Dans cette étude, l'immunité de groupe était absente. Les auteurs avancent l'hypothèse que l'absence de l'immunité de groupe est due à une couverture vaccinale basse (25 %) dans la population à l'étude.

Dans une autre étude effectuée au Danemark, l'efficacité de 2 et 3 doses de vaccin quadrivalent contre les condylomes anogénitaux a été évaluée. Les données incluaient 550 690 femmes nées entre 1985 et 1999 parmi lesquelles 361 734 avaient été vaccinées. Parmi les femmes vaccinées, 25,9 % avaient reçu 2 doses de vaccin et 58,8 %, 3 doses. Dans cette étude, la réduction des taux d'incidence des condylomes parmi les femmes ayant reçu 2 doses à 5 mois d'intervalle ou plus ou bien 3 doses était la même (ratio des taux égal à 1)(42).

Pour la protection contre les condylomes, certains auteurs et études, dont l'analyse de modélisation effectuée par l'équipe de Marc Brisson en 2014, suggèrent que même si la protection contre les types 6 et 11 était de moins longue durée, considérant l'histoire naturelle des différents types, elle permettait tout de même de générer une réduction marquée des condylomes, ce qui n'est pas le cas pour les VPH à haut risque. Au Québec, l'âge médian des individus avec un diagnostic de condylomes avant l'implantation de la vaccination contre les VPH a été estimé à 27 ans(43).

6 Résultats avec l'utilisation d'un calendrier mixte de vaccination

Deux études réalisées au Québec ont évalué l'immunogénicité et le profil de sécurité (I) de 2 doses de Gardasil et une dose de Cervarix(44) et (II) de 2 doses de Gardasil-9 versus une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix.

Dans la 1^{re} étude, 416 filles de 9-10 ans ont été recrutées et randomisées (1 :1) pour recevoir le vaccin Gardasil et le vaccin Twinrix en co-administration (0-6 mois) ou à un mois d'intervalle. Six mois après la 1^{re} dose de Gardasil, des anticorps contre les VPH 6, 11, 16 et 18 étaient présents chez respectivement 94 %, 100 %, 99 % et 96 % des filles. Un mois après la 2^e dose de Gardasil, toutes les participantes (100 %) étaient séropositives pour les 4 types de VPH inclus dans le vaccin. Trente-six mois après la 2^e dose de Gardasil, 99 % des participantes restaient séropositives pour les anti-VPH 18 et 100 % pour les anti-VPH 6, 11 et 16(44). Pour l'évaluation de la 3^e dose, les 366 participantes restantes au mois 36 de l'étude ont

été randomisées (1:1) pour recevoir soit une dose de rappel de Gardasil ou de Cervarix. Un mois après une dose de rappel de Gardasil, une augmentation d'au moins 4 fois des titres d'anticorps contre les VPH 6, 11, 16 et 18 a été observée chez respectivement 94 %, 89 %, 88 % et 98 % des participantes. Dans le groupe qui a reçu une dose de rappel du Cervarix, une augmentation de 4 fois et plus des titres d'anticorps contre les VPH 16 et VPH 18 a été observée chez respectivement 93 et 99 % des participantes. De plus, les TMG contre les VPH 16 et VPH 18 étaient statistiquement plus élevés après l'administration d'une dose de rappel de Cervarix qu'après l'administration d'une dose de rappel de Gardasil (respectivement $p = 0,002$ et $p < 0,0001$). Toujours après l'administration du vaccin Cervarix, une augmentation des TMG de 1,6 fois ($p < 0,0001$) et 1,4 fois ($p = 0,0002$) a été observée respectivement pour le VPH 6 et le VPH 11. Toutefois, ces TMG étaient nettement plus bas qu'après la 3^e dose de Gardasil (les deux $p < 0,0001$)(44).

Dans la 2^e étude, 371 jeunes âgés de 9-10 ans (186 garçons et 185 filles) ont été recrutés et randomisés (1 :1) pour recevoir soit 2 doses de Gardasil-9, soit une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix à 6 mois d'intervalle. Le groupe recevant une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix a été randomisé une deuxième fois (1 :1) pour recevoir les deux vaccins selon deux séquences différentes (Gardasil-9 + Cervarix ou Cervarix + Gardasil-9). La présence des anticorps contre les 9 types de virus inclus dans le vaccin Gardasil-9 a été testée aux mois 1, 6 (avant la 2^e dose) et 7 de l'étude.

Un et 6 mois après une dose de Gardasil-9 ($n = 88$ et $n = 177$), tous les participants (100 %) avaient des anticorps contre les 9 types de VPH inclus dans le vaccin. Six mois après une dose de Cervarix ($n = 86$), 100 % des participants avaient des anticorps contre les VPH 16 et 18. Entre 51 % et 78 % avaient des anticorps contre les sept autres types de VPH inclus dans le vaccin Gardasil-9.

Un mois après deux doses de Gardasil-9 ou une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix (indépendamment de la séquence d'administration des vaccins) 100 % des jeunes avaient des anticorps contre les 9 types de VPH inclus dans le Gardasil-9. Les TMG d'anti-VPH 16 et VPH 18 étaient plus élevés dans le

groupe ayant reçu une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix et les TMG d'anti-VPH 6, 11, 31, 33, 45, 52 et 58 étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu deux doses de Gardasil-9. Il est important de noter qu'après l'administration du vaccin Cervarix aux participants ayant reçu une dose de Gardasil-9, une croissance de 3 à 9 fois des TMG contre les VPH 31, 33, 45, et 52 a été observée. Les TMG d'anti-VPH 58 étaient déjà assez élevés après la dose de Gardasil-9 (68 AU/ELISA) et ont augmenté de 1,5 fois après l'administration de Cervarix. Chez les mêmes sujets, après l'administration d'une dose de Cervarix, les TMG d'anti-VPH 6 et 11 ont augmenté de 1,6-1,8 fois, mais sont restés relativement faibles en comparaison avec les TMG observés après deux doses de Gardasil-9. Cette dernière observation est compatible avec les résultats de l'étude où une dose de rappel de Cervarix a été administrée 36 mois après la primovaccination avec deux doses de Gardasil(44). Comme déjà mentionné plus haut, l'importance clinique des titres d'anticorps reste peu connue et dans les études cliniques, les sujets vaccinés avec au moins une dose du vaccin ont montré un haut niveau de protection contre les infections persistantes, les condylomes anogénitaux et les précurseurs de cancer malgré les faibles titres d'anticorps observés pour certains types de VPH(6). Toutefois, advenant l'utilisation d'un calendrier mixte, une surveillance rehaussée de la prévalence des condylomes devrait être mise en place pour s'assurer que la réponse immunitaire plus faible pour les VPH 6 et 11 assure la protection à moyen et à long terme.

7 Sécurité des différents vaccins

Les études cliniques effectuées auprès d'effectifs importants par les manufacturiers des vaccins contre les VPH ont montré que ces vaccins ont un très bon profil de sécurité. De plus, l'OMS considère ces vaccins comme extrêmement sûrs(3,45). Des réactions indésirables post-vaccination au site d'injection (ex. douleur) ou systémique (ex. céphalées) peuvent survenir, mais elles sont majoritairement de courte durée et ne nécessitent aucune intervention médicale(46,47).

Depuis l'homologation du vaccin contre les VPH en 2006, l'OMS a examiné les données internationales

d'innocuité à six reprises, dont la dernière et plus récente était en juin 2017(3,48).

À la suite de l'implantation des programmes de vaccination, des cas d'anaphylaxie et de syncope post-vaccination ont été examinés. Le risque d'anaphylaxie a été caractérisé comme étant approximativement de 1,7 cas par million de doses et la syncope a été reconnue comme une réaction courante à l'injection, associée au choc vagal ou à l'anxiété plutôt qu'à la composition du vaccin.

De nombreuses études, certaines réalisées auprès de millions de personnes, n'ont montré aucune association entre la vaccination contre les VPH et le syndrome de Guillain-Barré (SGB)(49-57). À la différence de toutes les autres, deux analyses écologiques effectuées en France sur une même base de données a mis en évidence une certaine augmentation du risque de SGB parmi les filles ayant reçu le vaccin(58,59).

Le SGB a été aussi sélectionné en tant que critère de jugement dans des études effectuées aux États-Unis en utilisant le système *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) et le *Vaccine Safety Datalink* (VSD). Les données rapportées par le VAERS à la suite de l'administration de 60 millions de doses et par le VSD après l'administration de plus de 2,7 millions de doses ne montrent pas d'association entre le vaccin contre les VPH et le SGB. Cette étude et celle réalisée au Royaume-Uni après que plus de 10 millions de doses aient été administrées ont conclu qu'un risque supérieur à 1 cas par million de doses pouvait être exclu. Ces données sont compatibles avec les résultats de l'étude québécoise récente qui n'a pas observé d'association entre la vaccination contre les VPH et le SGB(57).

En juillet 2017, l'OMS a conclu : « On a maintenant accumulé des études d'innocuité couvrant plusieurs millions de personnes et comparant les risques pour une large palette de critères de jugement chez des sujets vaccinés et non vaccinés. Pour l'ensemble des critères de jugement, les preuves fournies par les essais contrôlés randomisés ont été confirmées par des études de cohortes de bonne qualité, sans différence observée entre les taux d'événements indésirables graves sélectionnés chez les personnes exposées et non exposées au vaccin anti-VPH »(3).

8 Données sur un calendrier à une dose de vaccin contre les VPH

Les résultats de trois études de phase 3 (*Costa Rica HPV Vaccine Trial* menée par le NCI, *PATRICA Trial* menée par GSK et *India HPV Vaccine Trial* menée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)(21,27) et plusieurs études de phase 4 suggèrent que même une seule dose du vaccin contre les VPH puisse être suffisante pour assurer la protection contre les maladies attribuables aux VPH.

Plus spécifiquement, dans l'étude menée par le NCI, l'efficacité d'une dose de vaccin bivalent contre les infections persistantes avec les VPH 16 et VPH 18 a été estimée à 100 % (95 % IC : 79-100 %). Dans cette étude, aucune infection persistante n'a été observée après un suivi de 4 ans chez 196 femmes ayant reçu une seule dose de vaccin(22). Dans l'étude PATRICIA, après un suivi de 4 ans, l'efficacité d'une dose de vaccin bivalent (n = 102 femmes) contre les infections incidentes avec les VPH 16 et VPH 18 a été estimée à 72 % (95 % IC : 14 à 92 %), ces résultats étaient non inférieurs à ceux observés après 2 et 3 doses, respectivement de 73 % (95 % IC : 40-89 %) et de 77 % (95 % IC : 74-79 %)(27). Dans l'étude effectuée par le CIRC en Inde après un suivi de 7 ans chez 1558 femmes ayant reçu une seule dose de vaccin quadrivalent, aucune infection persistante avec les VPH 16 et VPH 18 n'a été observée. La proportion de femmes ayant eu une infection incidente avec ces deux virus a été de 1,4 %, 0,8 %, 1,5 % et 0,9 %, respectivement après 1 dose, 2 doses espacées de 6 mois, 2 doses espacées de 2 mois et 3 doses (tous les 95 % IC se recourent). Ces trois études se poursuivent et les résultats de suivi à 10 ans sont attendus dans les prochains 3-4 ans. L'étude menée par le CIRC en Inde prévoit un suivi de 15 ans et les résultats finaux sont attendus pour 2025.

Les études d'évaluation de phase 4 effectuées à ce jour montrent des résultats plus hétérogènes après une seule dose de vaccin. Ces études ont souvent des limites méthodologiques assez importantes. À noter parmi ces limites (I) le biais de sélection, car les femmes ayant reçu moins de doses de vaccin sont plus âgées et ont initié les activités sexuelles à un âge plus jeune et (II) les personnes-temps sont calculées de

façon différente (compté dès le lendemain de la 1^{re} dose ou après la 3^e dose donnée 6 mois plus tard), ce qui augmente la chance de détecter des infections persistantes parmi les femmes ayant reçu moins de doses de vaccin. Les infections déjà présentes au moment de la vaccination diminuent artificiellement l'efficacité vaccinale parmi les individus ayant reçu moins de doses. Ce dernier biais est moins important dans le cas d'une vaccination à un âge plus précoce. Des études de phase 4 se poursuivent dans plusieurs pays.

Au moins trois études randomisées avec 1, 2 ou 3 doses de vaccin commencent en 2017-2018. Une étude d'immunogénicité et d'efficacité menée par le NCI a démarré en décembre 2017 au Costa Rica. Cette étude prévoit le recrutement de 20 000 filles et jeunes femmes qui seront vaccinées avec 1 ou 2 doses de Cervarix ou de Gardasil-9. Les résultats préliminaires de cette étude sont attendus pour 2022 et les résultats finaux, pour 2024-2025. Une étude d'immunogénicité (DoRIS) de 1, 2 et 3 doses de Cervarix ou Gardasil a débuté en Tanzanie (communication personnelle de Dr Debby Watson-Jones). Cette étude prévoit le recrutement de 900 filles qui seront suivies pendant 3 ans. Les résultats de cette étude sont attendus en 2018 (mois 7 de l'étude), en 2020 (mois 24) et en 2021 (mois 36). Une autre étude d'immunogénicité de 1 et 2 doses de Gardasil-9 devrait démarrer en 2018 en Gambie. Cette étude prévoit le recrutement de 300 filles de 9-15 ans et de 150 femmes de 16-26 ans (communication personnelle de Dr Ed Clarke).

Une étude non randomisée avec 2 doses de Gardasil-9 espacées de 2 ans est en cours aux États-Unis. Au total, 143 filles et 57 garçons âgés de 9-10 ans ont été recrutés. La présence des anticorps sera mesurée avant la 1^{re} dose, 6, 12, 18 et 24 mois après la 1^{re} dose et 6 mois après la 2^e dose (communication personnelle de Dr Aimee Kreimer).

9 Considérations économiques et impact de la vaccination déjà observé

Dans le milieu scolaire, il se donne annuellement au Québec en moyenne 130 000 doses de vaccins contre les VPH (80 000 x 80 % de couverture x 2 doses). Cela représente actuellement une dépense annuelle de l'ordre de 11 000 000 \$. Advenant un appel d'offres ouvert aux deux manufacturiers de vaccins contre les VPH, il est fort probable qu'un calendrier mixte de vaccination pour les filles et garçons soit plus coût-efficace que le calendrier actuel (les détails ont été présentés par l'équipe de Marc Brisson au CIQ de décembre 2014).

Advenant l'utilisation au Québec d'un calendrier mixte avec une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix, le coût annuel du programme pourrait être de 3 000 000 \$ de moins par cohorte d'âge vaccinée par rapport au programme actuel à deux doses de Gardasil-9.

À noter que dans l'étude de prévalence des VPH réalisée au Québec en 2013-2014, les types de VPH inclus dans le vaccin quadrivalent avaient une très faible prévalence chez les femmes âgées de 17-19 ans qui avaient été admissibles à la vaccination à l'école (0,3 %) et virtuellement absents chez les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin avant le début des activités sexuelles(60). Dans cette étude comme dans plusieurs autres réalisées auparavant, une faible prévalence des VPH 31, 33 et 45 a été observée dans les cohortes admissibles à la vaccination(61-64).

Bien qu'en deçà de l'objectif visé, la couverture vaccinale de plus de 70 % obtenue au Québec, depuis l'implantation au programme, a déjà permis de réduire considérablement la circulation des VPH inclus dans les vaccins dans les cohortes d'âge admissibles à la vaccination gratuite(60,65).

L'ajout depuis 2016 des garçons dans le programme provincial de vaccination contre les VPH devrait diminuer encore plus la circulation des types de virus inclus dans les vaccins et minimiser le risque de maladies reliées à ces virus.

10 Faisabilité

Des vaccins différents sont déjà administrés à des âges différents au Québec (ex. vaccin DCaT-polio-Hib et DCaT-VHB-polio-Hib; RRO et RROV; VPC-10 et VPC-13). Utiliser deux vaccins dans le cadre d'un calendrier mixte pourrait toutefois causer de petites difficultés logistiques sur le terrain, notamment au niveau de la gestion des inventaires ou d'erreurs dans l'administration des vaccins. Par contre, dans le cadre du programme scolaire, étant donné qu'une dose de vaccin est administrée à l'automne et une autre au printemps, la probabilité qu'un jeune reçoive deux doses de Cervarix est jugée minime. On estime que la faisabilité d'utilisation d'un calendrier mixte devrait être assez semblable à celle du calendrier actuel de vaccination, particulièrement pour la vaccination en milieu scolaire. De plus, comme l'ordre d'administration de Gardasil-9 et Cervarix ne semble pas avoir d'impact sur la séroconversion mesurée 1 mois après les deux doses, l'administration de l'un ou de l'autre vaccin en premier ne devrait pas être considérée comme une erreur nécessitant des interventions supplémentaires. Toutefois, comme on s'attend qu'environ 4-5 % des jeunes ayant reçu la 1^{re} dose ne recevront pas la 2^e dose, il serait alors préférable de commencer la vaccination avec le Gardasil-9. Cette approche devrait maximiser le nombre de vaccinés protégés contre les condylomes et les cancers associés aux 5 types de VPH inclus dans le Gardasil-9, mais pas dans le Cervarix.

11 Conformité

Un programme de vaccination avec une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix ne sera pas en conformité avec les recommandations des manufacturiers de vaccins. Cependant, les études indiquent une séroconversion contre chacun des génotypes contenus dans les vaccins chez pratiquement tous les sujets ayant été vaccinés avec une dose de chacun de ces vaccins, indépendamment de l'ordre dans lequel ils sont administrés. De plus, l'expérience cumulée durant la dernière décennie indique que deux et même une dose de vaccin contre les VPH sont efficaces contre les infections persistantes, les condylomes anogénitaux et les lésions précancéreuses. La diminution très importante de la prévalence des VPH inclus dans les vaccins dans les

cohortes d'âge admissibles à la vaccination est rassurante et indique la présence d'une immunité de groupe en plus de la protection directe des vaccinés.

L'immunité croisée rapportée dans plusieurs études(6,15,27,28) et l'augmentation des titres d'anticorps contre les 9 types de VPH chez les sujets ayant reçu une dose de Cervarix après une dose de Gardasil-9 nous permettent aussi de croire qu'un calendrier mixte devrait assurer la protection contre les maladies dues aux VPH inclus dans le vaccin Gardasil-9.

Toutefois, à l'heure actuelle, dans aucun pays un calendrier mixte n'est utilisé. Advenant le choix d'un tel calendrier, un suivi rehaussé de la prévalence des VPH, des condylomes anogénitaux et des lésions précancéreuses devrait être mis en place.

À noter aussi que le vaccin Cervarix n'est pas homologué chez les garçons. Cependant, des données existantes indiquent que ce vaccin a le même profil de sécurité et d'immunogénicité chez les filles et les garçons(66). Les résultats de l'étude québécoise effectuée avec une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix sont congruents avec ceux des études antérieures et montrent le même profil de sécurité et d'immunogénicité chez les garçons et les filles âgés de 9-10 ans.

12 Acceptabilité

Certains cliniciens et experts sont portés a priori à préférer l'utilisation d'un nombre plus élevé de doses (ex. 3 doses à la place de 2) et de vaccins contenant un plus grand nombre d'antigènes. Ils pourraient être réticents à adopter un calendrier différent de ceux qui sont homologués. Une promotion assez agressive est faite par certains représentants de compagnies pharmaceutiques auprès des vaccinateurs dans leur milieu de pratique et lors de conférences scientifiques à l'effet que plus d'antigènes et plus de doses amènent toujours une meilleure protection. Ceci pourrait inquiéter des vaccinateurs et nuire à l'acceptabilité d'un calendrier mixte de vaccination. Par contre, un calendrier mixte incluant une dose de Gardasil-9 et une dose de Cervarix pourrait être vu comme rassurant pour les personnes reconnaissant que le principal fardeau des VPH est lié aux VPH 16 et VPH 18, qu'une importante immunité croisée contre les VPH 31, 33 et

45 est observée après l'utilisation du Cervarix et que même une seule dose de vaccin assure une protection importante contre les maladies attribuables aux VPH.

Un calendrier mixte permet une réponse immunitaire plus forte contre les VPH de type 16 et 18 tout en assurant une protection contre les autres 7 types de VPH inclus au vaccin Gardasil-9. Puisque les titres d'anticorps contre les VPH 6 et VPH 11 mesurés 1 mois après la dernière dose sont plus bas après un calendrier mixte qu'après 2 doses de Gardasil-9, on peut s'interroger sur l'efficacité d'une seule dose de Gardasil-9 pour la prévention des condylomes. Le suivi de l'étude d'immunogénicité en cours au Québec sur le calendrier mixte permettra de mesurer les niveaux d'anticorps à moyen terme et d'étudier cette question. Toutefois, les données disponibles à ce jour indiquent qu'une dose de vaccin contenant les antigènes VPH 6 et VPH 11 (Gardasil) induit une bonne protection contre les condylomes. Le fait qu'on observe une croissance dans les titres d'anticorps pour tous les types lorsqu'on administre une dose de Cervarix après une dose de Gardasil ou Gardasil-9 est par ailleurs très rassurant.

13 Équité et éthique

Comme une vaccination de routine contre les VPH est déjà en place en 4^e année du primaire depuis 2008 pour les filles et depuis 2016 pour les garçons et les filles, du point de vue de l'équité il serait approprié de continuer d'offrir la vaccination aux cohortes d'âge subséquentes, peu importe le genre et le calendrier utilisé. Pour réduire les iniquités, le même calendrier devrait être utilisé tant chez les garçons que chez les filles.

14 Conclusions et recommandations

- Les données des études cliniques et d'observation ainsi que les données de surveillance montrent de façon consistante que les vaccins contre les VPH sont sécuritaires, hautement immunogènes et assurent la protection contre les maladies reliées aux VPH inclus dans les vaccins, de même qu'une certaine protection croisée contre d'autres types de VPH.
- Les calendriers à deux doses de vaccin contre les VPH pour les préadolescents et adolescents sont devenus une norme de pratique dans plusieurs pays du monde.
- Les données existantes suggèrent que même une seule dose de vaccin assure une bonne protection contre les maladies reliées aux VPH. Par contre, le CIQ considère que les données disponibles ne sont pas assez robustes pour recommander un calendrier à une seule dose.
- La vaccination des préadolescents et adolescents âgés de 9 à 17 ans contre les VPH devrait être continuée en utilisant un calendrier à deux doses.
- Le calendrier n'utilisant que le vaccin Cervarix n'a pas été considéré puisqu'il ne protège pas ou protège très peu contre les condylomes. Le calendrier actuel à deux doses de Gardasil-9 fournit une assurance que l'on conservera les acquis à l'égard de la réduction du fardeau associé aux VPH. Cependant, les membres du CIQ estiment qu'un calendrier mixte maximise la réponse immunitaire contre les VPH de type 16 et 18 tout en assurant une bonne immunité contre les autres 7 types de VPH inclus au vaccin Gardasil.
- Le calendrier mixte est l'option la plus efficiente dans l'hypothèse d'un prix unitaire inférieur du Cervarix à celui du Gardasil-9.
- Au terme d'un vote, les membres actifs du CIQ ont exprimé unanimement une préférence pour un calendrier mixte pour les jeunes de 9 à 17 ans en bonne santé plutôt qu'un calendrier uniquement avec le Gardasil-9, pourvu que la différence de prix soit appréciable.

- Quelle que soit la décision prise par le MSSS, la surveillance de l'épidémiologie des infections et maladies associées aux VPH devra être poursuivie, notamment pour les condylomes. Advenant des modifications dans l'épidémiologie de la maladie, l'avis du CIQ sera revu et le programme adapté en conséquence.
- Pour les individus âgés de 18 ans et plus ainsi que pour les autres groupes (ex. immunodéprimés), le calendrier de vaccination demeure inchangé. Le PIQ peut être consulté pour des précisions sur les différents calendriers de vaccination.

15 Évaluation à prévoir advenant l'utilisation d'un calendrier mixte de vaccination

- Poursuivre le suivi à moyen-long terme de l'étude québécoise d'immunogénicité du calendrier mixte (1 dose de Gardasil et 1 dose de Cervarix);
- Mesurer périodiquement la prévalence des condylomes au Québec;
- Considérer refaire une étude de prévalence des types de VPH au Québec (PIXEL 2).

Références

- Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 6 sept 2017;47:42-58.
- D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gany D, Riveros-Balta AX, Henao Restrepo AM, *et al*. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 19 mai 2017;35(22):2892-901.
- World Health Organisation. Safety update of HPV vaccines [On line]. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/to pics/hpv/June_2017/en/.
- World Health Organisation. Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: Systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK[On line]. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf.
- World Health Organisation. Efficacy of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls[On line]. http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficiency_2vs3_immunocompetent.pdf.
- World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Releve Epidemiol Hebd*. 12 2017;92(19):241-68.
- Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, *et al*. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 1 mai 2013;309(17):1793-802.
- Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, *et al*. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(1):20-9.
- Clinical Trial. A Phase III Study of a 2-dose Regimen of a Multivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine (V503), Administered to 9 to 14 Year-olds and Compared to Young Women, 16 to 26 Years Old (V503-010) [On line] : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>.
- Puthanakit T, Huang L-M, Chiu C-H, Tang R-B, Schwarz TF, Esposito S, *et al*. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9-14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. *J Infect Dis*. 15 août 2016;214(4):525-36.
- Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, *et al*. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*. 3 févr 2014;32(6):725-32.
- Hernández-Ávila M, Torres-Ibarra L, Stanley M, Salmerón J, Cruz-Valdez A, Muñoz N, *et al*. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using 2 versus 3 doses at month 21: An epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(1):30-8.
- Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokeybulkit K, *et al*. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016;316(22):2411-21.
- Huang L-M, Puthanakit T, Cheng-Hsun C, Ren-Bin T, Schwarz T, Pellegrino A, *et al*. Sustained Immunogenicity of 2-dose Human Papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Schedules in Girls Aged 9-14 Years: A Randomized Trial. *J Infect Dis*. 1 juin 2017;215(11):1711-9.
- Donken R, Schurink-Van't Klooster TM, Schepp RM, van der Klis FRM, Knol MJ, Meijer CJLM, *et al*. Immune Responses After 2 Versus 3 Doses of HPV Vaccination up to 4½ Years After Vaccination: An Observational Study Among Dutch Routinely Vaccinated Girls. *J Infect Dis*. 1 févr 2017;215(3):359-67.
- Schiller JT, Lowy DR. Raising expectations for subunit vaccine. *J Infect Dis*. 1 mai 2015;211(9):1373-5.
- Bonanni P, Boccia S, Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: A review of the evidence. *Vaccine*. 29 mai 2009;27(S1):A46-53.

18. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol.* déc 1996;7(6):373-82.
19. Leung TF, Liu AP, Lim FS, Thollot F, Oh HM, Lee BW, *et al.* Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1689-702.
20. Boxus M, Lockman L, Fochesato M, Lorin C, Thomas F, Giannini SL. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine.* 30 mai 2014;32(26):3232-6.
21. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, *et al.* Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* janv 2016;17(1):67-77.
22. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, *et al.* Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 5 oct 2011;103(19):1444-51.
23. Basu P, Bhatla N, Ngoma T, Sankaranarayanan R. Less than 3 doses of the HPV vaccine - Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccines Immunother.* 2 juin 2016;12(6):1394-402.
24. Markowitz L. High effectiveness after vaccine type prevalence after 1, 2, and 3 doses of quadrivalent HPV vaccine, United States, HPV 2017, 2 March 2017.
25. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, *et al.* Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1 févr 2018;110(2):205-212.
26. European Medicines Agency. Assessment report: Cervarix. International non-proprietary name: Human Papillomavirus vaccine [Types 16, 18] (Recombinant, adjuvanted, adsorbed). 2013.
27. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, *et al.* Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):775-86.
28. Cuschieri K, Kavanagh K, Moore C, Bhatia R, Love J, Pollock KG. Impact of partial bivalent HPV vaccination on vaccine-type infection: a population-based analysis. *Br J Cancer.* 24 mai 2016;114(11):1261-4.
29. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, *et al.* Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2016;63(4):519-27.
30. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, Schafer S, Park IU, Bloch KC, *et al.* Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States - 2008-2012. *Vaccine.* 24 mars 2015;33(13):1608-13.
31. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 2014;348:g1458.
32. Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol.* 10 févr 2014;32(5):438-43.
33. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013;11:227.
34. Brotherton JM, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard doses pacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Res.* 2015;1:59-73.

35. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, *et al.* Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 28 oct 2014;111(9):1824-30.
36. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, *et al.* Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 15 mars 2009;199(6):805-14.
37. Lamb F, Herweijer E, Ploner A, Uhnoo I, Sundström K, Sparén P, *et al.* Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 8 juin 2017;7(6):e015021.
38. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. janv 2011;11(1):39-44.
39. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 15 juill 2013; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23804192>
40. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, *et al.* Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 1 déc 2012;206(11):1645-51.
41. Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Simard JF, Dillner J, *et al.* Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 12 févr 2014;311(6):597-603.
42. Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Kjaer SK. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550 000 Young Girls. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2015;61(5):676-82.
43. Steben M, Ouhoumane N, Rodier C, Sinyavskaya L, Brassard P. The early impact of human papillomavirus vaccination on anogenital warts in Québec, Canada. *J Med Virol*. 5 oct 2017;
44. Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, De Serres G, Crajden M, Ouakki M, *et al.* The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(3):732-8.
45. Organisation mondiale de la Santé. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2017 – conclusions et recommandations [En ligne]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259533/1/WER9248.pdf>.
46. GlaxoSmithKline Inc. CERVARIX - Vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain (recombinant, avec AS04 comme adjuvant). Mississauga: GlaxoSmithKline Inc.; 2013 mai p. 63 p.
47. Merck Canada Inc. Highlights of prescribing information [Internet]. 2017 [cité 7 août 2017]. Disponible sur: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf
48. World Health Organisation. Observed rate of vaccine reactions Human papilloma virus vaccine [On line]. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf
49. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
50. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, *et al.* Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 19 août 2009;302(7):750-7.

51. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, Offutt-Powell TN, Singh KP, Bae S. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(1):232-7.
52. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine.* 23 mars 2017;35(13):1729-32.
53. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, *et al.* Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun.* mai 2017;79:84-90.
54. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 26 oct 2011;29(46):8279-84.
55. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, *et al.* Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* févr 2012;271(2):193-203.
56. Angelo M-G, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2014;23(5):456-65.
57. Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, Boulianne N, De Serres G. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 13 oct 2017;1-4.
58. Alpérovitch A, Elbaz A, Faye A, Fournier A, Galanaud P, Heard I, *et al.* Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. Paris: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé: 91 p.
59. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine.* 24 août 2017;35(36):4761-8.
60. Goggin P, Sauvageau C, Gilca V, Defay F, Lambert G, Mathieu-C S, *et al.* Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccines Immunother.* 2018 Jan 2;14(1):118-123.
61. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2015;15(5):565-80.
62. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, *et al.* Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 5 août 2014;14(10):958-66.
63. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, *et al.* Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009-2013. *Emerg Infect Dis.* janv 2016;22(1):56-64.
64. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, *et al.* Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* oct 2012;12(10):781-9.
65. Markowski F, Toth E, Mercier M, Landry M, Auger D, Turmel B. Vaccination en milieu scolaire. 2017;12(6):4 p.
66. Petaja T, Keranen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, *et al.* Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health.* janv 2009;44(1):33-40.

Liste des membres du CIQ

Membres actifs

Julie Bestman-Smith, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ-CHUL)

Nicholas Brousseau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Direction de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Rodica Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal

Membres de liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, représentante des vaccinatrices du terrain et des services de proximité des CISSS/CIUSSS, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital du Suroît

Membres d'office

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Richard Marchand, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Eveline Toth, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Annexe 1 Synthèse des déclarations d'intérêts

Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

JANVIER 2018

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de produire une déclaration supplémentaire pour identifier leurs situations pouvant entraîner un conflit d'intérêts au cours des trois dernières années en relation avec l'avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH).

1 **Aucun intérêt déclaré :**

François Boucher, Marjolaine Brideau, Dominique Biron, Nicholas Brousseau, Ngoc Yen Giang Bui, Hélène Gagné, Rodica Gilca, Vladimir Gilca, Maryse Guay, Catherine Guimond, Patricia Hudson, Monique Landry, Richard Marchand, Céline Rousseau, Caroline Quach, Chantal Sauvageau, Bruno Turmel.

2 **Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les VPH :**

Alex Carignan : GSK;

Gaston De Serres : GSK;

Philippe De Wals : GSK;

Marc Dionne : GSK, Merck;

Bruce Tapiéro : GSK, Merck.

3 **Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement (FD) reçus d'entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les VPH :**

Julie Bestman-Smith : Honoraires pour conférences et consultations versés à son organisation : Merck, FD pour congrès : Merck;

Gaston De Serres : Honoraires pour témoignage expert en cour : GSK;

Philippe De Wals : FD pour consultation : GSK;

Marc Lebel : Honoraires et FD pour présentation Merck, Honoraires pour consultation : GSK, FD pour consultation GSK.

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca