



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

La vaccination des pré-adolescents
contre les virus du papillome humain (VPH)
au Québec : deux ou trois doses?

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

La vaccination des pré-adolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec : deux ou trois doses?

Comité sur l'immunisation du Québec

Mai 2013

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Chantal Sauvageau, 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

COLLABORATEURS À L'ÉLABORATION DE L'AVIS

Michel Couillard, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec (décédé au moment de publier cet avis)

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

Marie-Hélène Mayrand, Institut national de santé publique du Québec, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

PERSONNES CONSULTÉES

Marc Brisson, Centre de recherche FRSQ du CHA universitaire de Québec, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

François Coutlée, Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Eduardo Franco, Département d'oncologie, d'épidémiologie et de biostatistique, Université McGill

Philippe Sauthier, Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

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

Gisèle Trudeau, Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale/Direction de santé publique

ORGANISATIONS CONSULTÉES

Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

Association des médecins spécialistes en santé publique et médecine préventive

Association des obstétriciens et gynécologues du Québec

Association des pédiatres du Québec

Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux

Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

Collège québécois des médecins de famille

Table de concertation nationale en maladies infectieuses (TCNMI)

Table de coordination nationale en santé publique (TCNSP)

PROFESSIONNELS EN SOUTIEN À LA RÉALISATION DE L'AVIS

Mélanie Drolet, Chaire de recherche du Canada sur la modélisation mathématique et l'économie de la santé liée aux maladies infectieuses, Centre de recherche du CHU de Québec

Carole Dagenais, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Jean-François Laprise, Chaire de recherche du Canada sur la modélisation mathématique et l'économie de la santé liée aux maladies infectieuses, Centre de recherche du CHU de Québec

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

Andrea Trevisan, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

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 – 3^e TRIMESTRE 2013

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-68491-6 (VERSION IMPRIMÉE)

ISBN : 978-2-550-68492-3 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC (CIQ)

MEMBRES ACTIFS

François Boucher, Département de pédiatrie, Université Laval, Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon CHUL (CHUQ-CHUL) et Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec

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

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

Charles Frenette, Département de microbiologie - Maladies infectieuses et Prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

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, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

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

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

MEMBRES LIAISON

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal/Direction de santé publique

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

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre de santé et de services sociaux de Thérèse-de-Blainville

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

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

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec,
Hôpital Sainte-Justine

Dominique Tessier, Collège québécois des médecins de famille, Clinique médicale du
Quartier Latin

Hélène Gagné, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies
infectieuses, Agence de la santé et des services sociaux du Saguenay—Lac-Saint-Jean

MEMBRES D'OFFICE

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique
du Québec

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

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

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

REMERCIEMENTS

Les auteurs et les collaborateurs souhaitent souligner le travail remarquable accompli par notre cher collègue Michel Couillard qui nous a quittés beaucoup trop tôt. Avec l'aide d'Andrea Trevisan, d'Eduardo Franco, de Mel Krajden et de l'équipe du Laboratoire de santé publique du Québec, et en particulier, madame Carole Dagenais, il a développé et validé une nouvelle plateforme pour la réalisation d'analyses sérologiques VPH au Québec. Le test mis en place par Michel et ses collègues a permis d'analyser les spécimens de 400 jeunes filles recrutées dans l'étude québécoise d'immunogénicité et d'ajouter un élément important à la discussion ayant mené à la recommandation du CIQ présentée dans cet avis. Cette plateforme permettra, entre autres, la poursuite du volet sérologique de l'évaluation du programme de vaccination contre les VPH, de façon autonome. Nous lui en serons toujours reconnaissants. Sincèrement, merci Michel.

RÉSUMÉ EXÉCUTIF

En 2007, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a recommandé un calendrier allongé uniquement pour la vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) débutant en 4^e année du primaire (0, 6, 60 mois) en mentionnant que « la 3^e dose devrait être administrée... si cela s'avérait nécessaire ». Depuis que le programme de vaccination contre les VPH a été implanté au Québec en 2008, des programmes analogues ont été implantés au Mexique et en Colombie-Britannique, soit l'administration de deux doses espacées de 6 mois avec la possibilité de reconsidérer la nécessité d'une 3^e dose. En 2012, le comité d'experts en immunisation de la Suisse a, quant à lui, recommandé un calendrier à deux doses à six mois d'intervalle pour la vaccination des pré-adolescentes. Au cours des dernières années, des études ont été publiées sur l'immunogénicité des vaccins contre les VPH en utilisant des calendriers alternatifs et certaines sont en cours pour documenter l'efficacité après l'administration d'une, deux ou trois doses, selon différents intervalles de temps.

En suivant le cadre théorique proposé par Erickson *et al.*, le présent avis résume les principales données disponibles en lien avec la décision à prendre quant à la pertinence de la 3^e dose du vaccin contre les VPH prévue 60 mois après la première dose.

À notre connaissance, il n'existe pas à l'heure actuelle de bonnes données d'efficacité des calendriers homologués par les fabricants (0, 1, 6 ou 0, 2, 6 mois), lorsque administrés chez les pré-adolescents. Il n'existe pas non plus de données d'efficacité issues d'études ayant utilisé un calendrier à deux doses espacées de six mois (0, 6 mois) ou un calendrier allongé (0, 6, 60 mois).

Par contre, des résultats présentés lors du congrès international sur les VPH, tenu à San Juan, Puerto Rico en décembre 2012, sont résumés dans le présent avis dont les données d'efficacité (études observationnelles) démontrant qu'il n'y a pas d'échecs vaccinaux (*breakthrough*) pour une période allant jusqu'à près de 10 ans après la vaccination de jeunes femmes.

Les données d'immunogénicité des vaccins contre les VPH disponibles démontrent que la réponse immunitaire mesurée après la vaccination des pré-adolescents (9-13 ans), avec un calendrier à deux doses espacées de six mois est non inférieure (et même généralement supérieure) à celle obtenue après la vaccination de personnes âgées de 16 ans et plus, groupe dans lequel une excellente efficacité est observée jusqu'à au moins 10 ans de suivi.

Chez des jeunes filles de 9-13 ans, les niveaux d'anticorps observés un mois après avoir reçu soit 2 doses (0, 6 mois) ou trois doses (0, 2, 6 mois) sont comparables, et ce, pour les quatre types de VPH. Trente-six mois plus tard, les niveaux sont toujours comparables pour les types 16 et 11. Par contre, pour les types 18 et 6, les niveaux d'anticorps observés sont plus bas chez les filles ayant reçu deux doses comparativement à celles du même âge (9-13 ans) en ayant reçu trois selon un calendrier 0, 2, 6 mois (mais les titres d'anticorps demeurent toujours supérieurs à ceux observés chez les femmes de 16-23 ans ayant reçu 3 doses).

Des données préliminaires québécoises chez des jeunes filles vaccinées à l'âge de 9-10 ans indiquent que la première dose du vaccin quadrivalent produit des anticorps détectables chez 93 à 100 % des filles, selon le type de VPH, et témoignent d'une réponse immunitaire de type *priming* après la première dose administrée à cet âge. Ces données indiquent également que la 2^e dose augmente considérablement les titres d'anticorps. En effet, une augmentation des titres moyens géométriques (TMG) de 56 à 109 fois (juste avant et un mois après la 2^e dose) est observée et indique une réponse anamnétique. Toujours selon ces données, les TMG sont légèrement plus élevés un mois après la 3^e dose en comparaison avec ceux obtenus après la 2^e dose (de 1,1 à 1,8 fois).

Les vaccins contre les VPH administrés aux filles de 9-11 ans sont bien tolérés. Cependant, un calendrier à deux doses pourrait éviter des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite de la vaccination, comparativement à un calendrier comportant trois doses.

Au coût actuel du vaccin obtenu dans le cadre du programme public, il en coûterait environ trois millions de dollars par an pour offrir une dose de rappel en troisième secondaire aux filles québécoises.

Une évaluation du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de vaccination à deux ou trois doses, incluant également la vaccination des garçons, a été effectuée.

Selon les prédictions de la modélisation mathématique avec le modèle *HPV-ADVISE Québec*, la vaccination des filles avec un calendrier à deux doses est une stratégie hautement coût-efficace et, de toutes les stratégies examinées dans cette modélisation, elle présente le meilleur ratio coût-efficacité. Toujours selon ce modèle, l'ajout de la troisième dose du vaccin pourrait être une stratégie coût-efficace si l'une de ces conditions est rencontrée 1) la durée de protection conférée par deux doses du vaccin est inférieure à 30 ans ou 2) la troisième dose prolonge la durée de protection lorsque la durée de protection conférée par deux doses est de 30 ans ou plus. Selon ces mêmes prédictions mathématiques, la vaccination des filles et des garçons à deux ou trois doses ne serait vraisemblablement pas une alternative coût-efficace (au seuil de 40 000 \$/*Quality adjusted life-year* (QALY)) à la vaccination des filles seulement, si le coût du vaccin est supérieur à 40 \$ par dose (incluant les frais d'administration) pour les garçons.

Avec près de 80 % des filles vaccinées contre les VPH et l'impact indirect sur la prévention des VPH chez les garçons, le programme de vaccination actuel des jeunes filles apparaît très efficient (< 15 000 \$ par QALY). Par contre, au coût actuel du vaccin, l'ajout d'une offre de vaccination à l'ensemble des garçons pré-adolescents pourrait produire des bénéfices mais, selon les analyses économiques réalisées au Québec et ailleurs, ces gains santé ne seraient pas à la hauteur des coûts supplémentaires consentis, à l'échelle de la population, même avec un calendrier à deux doses. Au coût actuel du vaccin, l'implantation d'un programme gratuit de vaccination de tous les garçons pourrait être justifiée par des considérations politiques ou d'équité, principalement envers les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH). La faisabilité, l'efficacité et l'efficience d'une approche « ciblée » qui viserait à offrir la vaccination aux jeunes hommes qui ont ou auront des relations sexuelles avec d'autres hommes à un moment où le vaccin est le plus efficace, soit avant les relations sexuelles, restent à démontrer. Pour la protection des hommes qui

auront des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), une offre de vaccination à tous les jeunes garçons pré-adolescents semble être l'approche à privilégier.

L'acceptabilité auprès de la population et des professionnels de la santé de calendriers contenant moins de doses est généralement bonne, mais aucune étude québécoise n'a été réalisée pour décrire l'acceptabilité des deux calendriers de vaccination contre les VPH analysés dans le présent avis.

Dans le contexte de l'administration d'une dose de rappel de dcaT et de l'introduction en 2013-2014 d'une dose de rappel de vaccin méningococcique conjugué en troisième année du secondaire, on peut anticiper des impacts négatifs sur l'acceptabilité et les taux de couverture vaccinale si une troisième injection (VPH) était administrée en une seule séance aux filles de 14 ans (dcaT + méningocoque + VPH).

Dans la plupart des pays et des autres provinces canadiennes, des calendriers comportant trois doses de vaccin contre les VPH ont été implantés. La Suisse a retenu un calendrier à deux doses et, advenant une décision similaire, le Québec ne serait pas le premier à préconiser une telle stratégie basée sur des données scientifiques.

Par ailleurs, des études australiennes démontrent que seulement quelques années après le début du programme de vaccination contre les VPH chez les filles et les femmes (vaccination offerte gratuitement jusqu'à l'âge de 26 ans lors des deux premières années du programme, puis jusqu'à l'âge de 18 ans), une immunité de groupe s'est installée et a pour effet de protéger de manière progressive la grande majorité des garçons et des filles vaccinés et non vaccinés. Les bons niveaux de couverture vaccinale obtenus au Québec où la vaccination de routine et de rattrapage contre les VPH est offerte gratuitement jusqu'à l'âge de 18 ans depuis 2008 contribuent à créer une telle immunité de groupe. Si une minorité des personnes vaccinées devait perdre son immunité au fil des ans, elle resterait encore indirectement protégée du fait de la rareté des expositions aux virus. De plus, les activités de dépistage du cancer du col utérin ajoutent un filet de sécurité, du moins, pour la prévention de ce problème de santé.

Recommandations

Après avoir évalué les données scientifiques disponibles et consulté des experts, les membres du Comité sur l'immunisation du Québec se sont ralliés par consensus à la recommandation de ne pas offrir de dose de rappel en troisième année du secondaire aux filles vaccinées avec deux doses en quatrième année du primaire.

Cette recommandation est conditionnelle à la mise en place et à la poursuite de mécanismes efficaces pour étudier l'évolution de l'épidémiologie du VPH et détecter rapidement tout signal pouvant remettre en question le bien-fondé de cette décision. Les principales mesures à mettre en place sont les suivantes :

- Le maintien d'une vigie scientifique portant sur les résultats des calendriers alternatifs de vaccination contre les VPH, particulièrement ceux comportant deux doses. Il est présentement impossible d'exclure la nécessité éventuelle d'une dose de rappel plus tard dans la vie, qu'un calendrier initial avec deux ou trois doses soit utilisé.

- Le suivi des niveaux d'anticorps chez les premières cohortes de filles vaccinées avec deux doses à 9 ans en comparant celles ayant reçu une dose de rappel à celles qui n'en auraient pas reçu.
- La mesure de l'efficacité comparative des deux calendriers (0, 6 mois et 0, 6, 60 mois) par la mise en place et la poursuite pour plusieurs années de l'étude ICI-VPH qui mesurera les infections persistantes aux VPH chez les femmes ayant reçu l'un ou l'autre des deux calendriers.
- Le suivi de la prévalence de l'infection aux VPH chez des cohortes successives (par des études transversales) de jeunes femmes n'ayant pas été vaccinées, ayant reçu trois doses lors du rattrapage, ayant reçu trois doses en 3^e secondaire ou ayant reçu deux doses en 4^e année du primaire, apparaît important. Une étude en démarrage permettra de réaliser une première mesure et sa répétition dans le temps sera essentielle.
- Le suivi dans le temps des types de VPH détectés dans les précurseurs et les cancers du col apparaît un autre volet important à évaluer. Il pourrait être réalisé via les zones de démonstration mises en place en 2008 dans les régions de l'Estrie et de la Capitale-Nationale. Les types de VPH identifiés dans les cancers survenus dans ces régions de 2006-2009 représentent une ligne de base obtenue à l'ère pré-vaccination. La répétition dans le temps de ces mesures sera utile pour suivre l'évolution des types de VPH retrouvés dans les cancers au fur et à mesure que les cohortes de filles vaccinées avanceront en âge.
- L'inclusion prochaine des précurseurs des cancers du col dans le registre du cancer permettra également de suivre dans le temps la fréquence de ces lésions.
- La mesure et le suivi dans le temps de l'incidence des lésions observées aux tests de dépistage, aux examens diagnostiques et de suivi représenteraient un autre élément pour l'évaluation. Par contre, la mise en place des zones de démonstration au Québec a montré la complexité et la difficulté (collecte manuelle, dénominateurs imprécis, impossibilité de savoir combien de femmes des zones de démonstrations vont à l'extérieur de la région pour les services, difficulté à suivre la trajectoire de soins, car différents identifiants dans différents centres, etc.) de recueillir des informations fiables sur les activités de dépistage, de diagnostic et de suivi des tests effectuées en l'absence d'un registre provincial, afin de mesurer l'incidence des précurseurs du cancer.

Les données de vaccination réalisée en milieu scolaire sont colligées dans les systèmes locaux (I-CLSC) des Centre de santé de services sociaux (CSSS) ou dans les fichiers régionaux (VAXIN et LOGIVAC) permettant l'identification des personnes vaccinées (et du nombre de doses reçues). La loi encadrant la mise en place du registre provincial de vaccination prévoit la récupération de l'ensemble des données vaccinales historiques contenues dans les différents fichiers de vaccination locaux ou régionaux. Ainsi, les données relatives aux filles vaccinées depuis l'introduction du programme en 2008 seront versées dans ce registre, ce qui en facilitera le suivi.

Il faut également poursuivre les efforts pour atteindre et maintenir des couvertures vaccinales à la hauteur des objectifs provinciaux (90 % en 4^e année du primaire). Une attention particulière doit être apportée à la vérification du statut vaccinal en 3^e secondaire et

à l'offre, idéalement dans le milieu scolaire, de la vaccination contre les VPH à toutes les filles qui n'auraient pas de preuves de vaccination.

À court terme, il faudra planifier un plan de communication pour bien expliquer aux différents groupes impliqués et intéressés par le programme de vaccination contre les VPH au Québec, les raisons justifiant la recommandation de ne pas administrer la 3^e dose du calendrier allongé initialement prévue. Il sera également important de rappeler que cette recommandation ne s'applique qu'à la vaccination des pré-adolescents et que le calendrier comportant trois doses (0, 2, 6 mois) doit être offert aux autres groupes d'âge.

Les membres du CIQ tiennent également à rappeler que les vaccins contre les VPH ne protègent pas contre tous les types de VPH et ils recommandent que les activités de dépistage du cancer du col utérin se poursuivent pour toutes les femmes, vaccinées ou non. De plus, la vaccination contre les VPH ne protégeant pas contre toutes les infections transmissibles sexuellement, l'adoption et le maintien de comportements sexuels sécuritaires sont recommandés pour toutes les personnes, peu importe leur statut vaccinal contre les VPH.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XV
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	XVII
1 MISE EN CONTEXTE	1
2 EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH	3
2.1 Données d'efficacité de la vaccination chez les pré-adolescents (< 15 ans).....	3
2.2 Données d'efficacité de calendriers alternatifs pour la vaccination chez les femmes de 15 ans et plus	4
3 IMMUNOGÉNÉICITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH	5
3.1 Aspects généraux	5
3.2 Immunogénécité de calendriers alternatifs, autres que 0, 6 mois	7
3.3 Immunogénécité de calendriers 0,6 mois	8
3.3.1 Étude avec le vaccin bivalent	8
3.3.2 Étude canadienne avec le vaccin quadrivalent	9
3.3.3 Étude québécoise de co-administration des vaccins Twinrix et Gardasil.....	12
4 SÉCURITÉ DE LA VACCINATION.....	17
5 MODÈLE D'IMPACT POPULATIONNEL (HPV-ADVISE) ET ANALYSES ÉCONOMIQUES.....	19
5.1 Méthode.....	19
5.1.1 HPV-ADVISE Québec	19
5.1.2 Scénarios de vaccination évalués.....	20
5.1.3 Couverture vaccinale et nombre de doses.....	21
5.1.4 Analyses économiques.....	22
5.1.5 Analyses de sensibilité	22
5.2 Résultats et discussion	23
5.2.1 Efficacité populationnelle.....	23
5.2.2 Gains Coût-efficacité	25
5.3 Conclusion de la modélisation mathématique	34
6 ACCEPTABILITÉ ET FAISABILITÉ	37
7 CAPACITÉ D'ÉVALUATION	39
8 ENJEUX ÉTHIQUES	41
9 CONSIDÉRATIONS LÉGALES, POLITIQUES ET CONFORMITÉ DES PROGRAMMES.....	43
10 CONCLUSION.....	45
11 RECOMMANDATIONS.....	49
RÉFÉRENCES.....	53

ANNEXE A	RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE QUÉBÉCOISE LONG TERME (ICI-VPH : IMPACT DE CALENDRIERS D'IMMUNISATION AU QUÉBEC).....	59
ANNEXE B	RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE CANADIENNE QUEST	65
ANNEXE C	RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS VPH DANS LA POPULATION.....	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Ratios et titres d'anticorps contre les VPH-16 et VPH-18 obtenus un mois après la vaccination contre les VPH, chez des filles de 9 à 14 ans ayant reçu 2 doses du vaccin bivalent espacées de 6 mois versus chez des femmes de 15 à 25 ans ayant reçu 3 doses du vaccin bivalent à 0, 1 et 6 mois.....	9
Tableau 2	Valeurs observées et prédites pour les anticorps contre les VPH-16.....	11
Tableau 3	Titres moyens géométriques d'anticorps contre les VPH, selon que les vaccins étaient co-administrés ou administrés à un mois d'intervalle.....	13
Tableau 4	Titres moyens géométriques d'anticorps contre les VPH, selon le moment après la vaccination	14
Tableau 5	Paramètres de l'efficacité vaccinale	20
Tableau 6	Couverture vaccinale et nombre de doses.....	22
Tableau 7	Hypothèses de durée de protection et efficacité vaccinale.....	23
Tableau 8	Résumé des stratégies coût-efficaces au seuil de 40 000 \$/QALY gagné selon différentes durées de protection vaccinale	32
Tableau 9	Résumé des stratégies coût-efficaces au seuil de 40 000 \$/QALY gagné selon différentes efficacités vaccinales	33
Tableau 10	Résumé des stratégies coût-efficaces au seuil de 40 000 \$/QALY gagné selon différentes hypothèses de fardeau de la maladie, de proportion de HARSAH et du coût du vaccin	34

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Comparaison des TMG selon différentes sources d'information, le nombre de doses et l'âge à la vaccination	10
Figure 2	Devis de l'étude	12
Figure 3	Titres moyens géométriques (IC 95%) pour le type VPH-16 aux mois 6, 7, 42 et 43 de l'étude	15
Figure 4	Stratégies vaccinales évaluées.....	21
Figure 5	Cas de cancer prévenus selon les différentes stratégies de vaccination (non actualisé, population = 7 millions, couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale pour les types vaccinaux = 95 %).....	24
Figure 6	Effet de la dose de rappel sur l'incidence du VPH-16 et sur l'âge à l'infection	25
Figure 7	Gains en QALYs selon les différentes stratégies de vaccination (actualisé 3 %/année, population = 7 millions, horizon de temps = 70 ans).....	27
Figure 8	Coûts en soins de santé épargnés selon les différentes stratégies de vaccination (actualisé 3 %/année, population = 7 millions, horizon de temps = 70 ans).....	27
Figure 9	Coût-efficacité des stratégies de vaccination selon différentes durées de protection vaccinale (couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale contre les types vaccinaux = 95 %, actualisé 3 %/année).....	29

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

APC	<i>Antigen-presenting cells</i>
ASCUS +	Lésions cervicales indéterminées ou de haut grade
CIN	<i>Cervical intraepithelial neoplasia</i>
cLIA	<i>Competitive Luminex based immunoassay</i>
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
DV	Durée du vaccin
HARSAH	Homme ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes
HR	Haut risque oncogène
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
HPV-ADVISE	<i>Agent-based Dynamic model for Vaccination and Screening Evaluation</i>
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
LLPCS	<i>Long-lived plasma cells</i>
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MCI	Manifestation clinique inhabituelle
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
QALY	<i>Quality-adjusted life-years</i> (Années de vie pondérées par la qualité)
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
TMG	Titres moyens géométriques
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLP	<i>Virus like particule</i>
VPH	Virus du papillome humain

1 MISE EN CONTEXTE

En 2007, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a recommandé un calendrier allongé pour la vaccination contre les VPH débutant en 4^e année du primaire (0, 6, 60 mois) en mentionnant que « la 3^e dose devrait être administrée... si cela s'avérait nécessaire ».

L'objectif recherché en proposant un calendrier allongé était de protéger adéquatement le plus de femmes possible en utilisant au mieux les ressources disponibles[1].

Les arguments qui ont soutenu la recommandation de ce calendrier peuvent être regroupés sous deux thématiques : immunologique et opérationnelle.

Arguments immunologiques

Les vaccins contre les virus du papillome humain (VPH) sont très immunogènes et provoquent l'apparition de titres d'anticorps bien supérieurs à ceux qui sont conférés par l'infection naturelle[2-4].

La réponse immunitaire chez les jeunes de 9-11 ans est particulièrement bonne, atteignant des titres supérieurs après deux doses à ce qu'on observe chez les jeunes femmes de 16-26 ans vaccinées avec trois doses et chez qui on a démontré l'efficacité clinique du vaccin[5-7].

Il est bien connu que l'espacement des doses permet en général d'atteindre des titres d'anticorps plus élevés[8-9]. Cela a été bien démontré pour le vaccin contre l'hépatite B qui est également un vaccin recombinant administré à des pré-adolescents et adolescents[9-10]. Par ailleurs, il n'y a pas de justification bien articulée pour les calendriers 0, 1, 6 et 0, 2, 6 mois qui sont proposés par les fabricants.

Généralement, les calendriers 0, 1, 6 et 0, 2, 6 sont utilisés pour assurer une protection le plus tôt possible dans la vie. Les nourrissons répondent moins bien à la vaccination que les enfants plus âgés et souvent ont besoin de plusieurs doses de vaccin pour être protégés. De plus, ils nécessitent souvent des doses de rappel plus tard dans la vie. Dans le cas des adolescents, la situation est différente : le risque épidémiologique permet souvent de déterminer le meilleur moment pour la vaccination et la réponse immunitaire est généralement beaucoup plus forte à cet âge que celle obtenue après une vaccination d'un nourrisson.

L'administration d'une dose de rappel 5 ans après la vaccination primaire provoque généralement l'obtention de titres moyens géométriques très élevés, plus élevés qu'après la vaccination primaire. Cela a été observé pour les vaccins contre l'hépatite B (cohortes de Québec)[11-12] et pour ceux contre les VPH[13]. Dans le contexte du VPH, une protection maximale juste avant le début de l'activité sexuelle avec l'administration d'une 3^e dose en 3^e secondaire apparaissait justifiée selon les connaissances disponibles en 2007. L'absence de données sur la durée de protection conférée par les vaccins contre les VPH apportait une justification supplémentaire, car ce calendrier allongé visait l'obtention de titres les plus élevés possible, lors de la dernière intervention vaccinale dans le milieu scolaire. La

nécessité d'obtenir de hauts niveaux d'anticorps pour la protection clinique demeure inconnue.

Arguments opérationnels

La vaccination en 4^e année primaire permet d'atteindre des couvertures vaccinales élevées à un coût d'administration relativement modeste. C'est le meilleur moment pour administrer la vaccination contre l'hépatite B, pour des raisons de qualité de la réponse immunitaire et de l'efficacité de l'intervention dans le milieu scolaire. À la suite de l'obtention de données probantes[10], le Québec a débuté un calendrier à deux doses contre l'hépatite A et B en utilisant un vaccin combiné. Les deux vaccins (VHA-VHB et VPH) sont administrés simultanément, sans ajouter une troisième séance de vaccination.

L'administration en 4^e année du primaire de deux doses au lieu de trois augmente l'acceptabilité, tant auprès des élèves que des parents et du personnel de santé, tout en diminuant les coûts du programme et en permettant de vacciner plus de jeunes filles avec les mêmes ressources.

Ce calendrier ne constitue pas une dérogation du calendrier homologué. Le principe de ne pas recommencer un calendrier de vaccination dont les intervalles ont été allongés est bien accepté en vaccinologie[14].

Depuis que le Québec a implanté son programme de vaccination contre les VPH en 2008, le Mexique et la Colombie-Britannique ont implanté un programme analogue à celui du Québec avec la possibilité de reconsidérer la nécessité de la 3^e dose[15-16]. En 2012, le comité d'experts en immunisation de la Suisse a, quant à lui, recommandé un calendrier à deux doses à 6 mois d'intervalle[17-18]. Des études ont été publiées sur l'immunogénicité des vaccins contre les VPH en utilisant des calendriers alternatifs et certaines sont en cours pour documenter l'efficacité après l'administration d'une, deux ou trois doses, selon différents intervalles de temps.

Pour faire suite à son avis de 2007, le CIQ a préparé le présent avis qui résume les principales données scientifiques disponibles sur la question de la pertinence de la 3^e dose du vaccin contre les VPH prévue 60 mois après la première dose, selon les catégories du modèle théorique proposé par Erickson *et al.*[19]. En cours de travaux, la possibilité d'ajouter la vaccination des garçons au programme a également été réévaluée. Pour d'autres données sur la vaccination contre les VPH, particulièrement pour connaître le fardeau des maladies associées aux VPH et des données détaillées sur les vaccins contre les VPH, se référer à l'avis intitulé : *La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts*, disponible sur le site Internet de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et publié en juillet 2012[20]. L'annexe 1 de cet avis présente également la synthèse des déclarations d'intérêts des membres du CIQ en date du mois de juillet 2012.

2 EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH

2.1 DONNÉES D'EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CHEZ LES PRÉ-ADOLESCENTS (< 15 ANS)

À notre connaissance, il n'existe pas à l'heure actuelle des données d'efficacité de haute qualité (par exemple, par un essai randomisé) des calendriers homologués par les fabricants (0, 1, 6 ou 0, 2, 6 mois), lorsque administrés chez les pré-adolescents. Il n'existe pas non plus de données d'efficacité issues d'études ayant utilisé un calendrier à deux doses espacées de 6 mois (0, 6 mois) ou un calendrier allongé (0, 6, 60 mois).

L'étude long terme (Merck protocole 018) avec le vaccin quadrivalent chez les pré-adolescents et adolescents de 9 à 15 ans représente une étude de cohorte, où toutes les personnes ont été vaccinées et sont suivies (aucun groupe contrôle)[21]. Les résultats après 96 mois de suivi continu ont montré l'absence de lésions cervicales de haut grade (CIN2 et +) reliées aux VPH-16 ou VPH-18 (absence d'échec vaccinal ou *breakthrough*), malgré des titres d'anticorps contre le VPH-18 très bas ou absents chez un certain nombre de participants (basé sur le test *competitive Luminex based immunoassay* (cLIA)). L'auteur principal concluait qu'après la vaccination, même des niveaux très bas d'anticorps semblent assurer une très bonne protection. Cette même conclusion a été tirée lors de d'autres études[22-23].

Une analyse des registres (vaccination et pathologie) du Danemark[24] a permis de constater une réduction du nombre de lésions chez les filles vaccinées à l'âge de 13-15 ans, depuis 2008, dans le programme de rattrapage. Dans ce pays, la couverture vaccinale du programme de routine (12 ans) et de rattrapage (13-15 ans) dépasse 80 %. Par contre, la couverture vaccinale varie de 1 à 29 % parmi les femmes plus âgées qui devaient payer pour le vaccin. Parmi les femmes qui avaient reçu au moins une dose du vaccin quadrivalent, une réduction de 50 % à 69 % des lésions cervicales indéterminées ou de haut grade (ASCUS +) a été observée pour les cohortes les plus jeunes. Chez les plus âgées, où une couverture vaccinale à moins de 5 % a été rapportée, cette réduction n'était pas observée.

Des chercheurs suédois[25] ont évalué l'efficacité contre les condylomes de la vaccination reçue à l'âge de 10-16 ans et 17-19 ans, et ce, à partir des registres et des prescriptions de podophyllotoxin ou d'imiquimod. Dans les deux groupes d'âge étudiés, l'efficacité de trois doses du vaccin a été de 70 % à 79 % contre les condylomes. La vaccination avec trois doses offrait une efficacité supérieure de 26 % à 37 %, lorsqu'elle était comparée à une vaccination avec deux doses administrées à un intervalle de 2 mois. Par contre, l'efficacité était similaire entre les deux groupes suivants : deux doses reçues chez les jeunes filles (10-16 ans) et trois doses reçues chez les filles de 17 à 19 ans.

L'impact de l'utilisation d'un groupe d'âge large (10-16 ans) sur les niveaux d'anticorps atteints lorsque la vaccination est reçue à 10 ans comparativement à 16 ans n'a pas été évalué dans cette étude. Par ailleurs, les auteurs n'excluaient pas que les personnes plus jeunes puissent avoir eu davantage de chance d'avoir reçu trois doses (dans le programme régulier) comparativement aux femmes plus âgées qui devaient généralement avoir payé

pour obtenir la vaccination. Enfin, des comportements sexuels différents chez celles qui avaient complété le calendrier de vaccination comparativement à celles qui s'étaient arrêtées en cours de route ne pouvaient être exclus.

2.2 DONNÉES D'EFFICACITÉ DE CALENDRIERS ALTERNATIFS POUR LA VACCINATION CHEZ LES FEMMES DE 15 ANS ET PLUS

À notre connaissance, il n'y a pas de bonnes données publiées sur l'efficacité de la vaccination avec un nombre réduit des doses du vaccin quadrivalent, par exemple, qui seraient basées sur un essai randomisé. Par contre, des résultats provenant d'études d'observation ont été présentés lors de congrès récents. En effet, lors du dernier congrès international sur le VPH, tenu à San Juan, Puerto Rico en décembre 2012, des données, principalement basées sur des registres de population, concluaient qu'il n'y avait pas d'évidence d'une meilleure protection après trois doses du vaccin comparativement à deux doses[26].

D'autres données, toujours basées sur des registres, montraient une efficacité supérieure de trois doses de vaccin comparativement à deux doses administrées généralement à deux mois d'intervalle. Ces études portaient surtout sur des cohortes de femmes vaccinées en dehors d'un programme public[27].

Par ailleurs, l'efficacité d'un calendrier à une, deux (0, 1 mois) ou trois doses (0, 1, 6 mois) du vaccin bivalent réalisé au Costa Rica a été mesurée environ 4 ans après la vaccination des jeunes femmes. Au total, 5 967 femmes de 18-25 ans ont été initialement randomisées pour recevoir le vaccin bivalent contre les VPH ou le vaccin contrôle. Parmi ces femmes, 802 avaient reçu deux doses et 384 avaient reçu une seule dose du vaccin contre les VPH. L'incidence des infections persistantes qui ont duré un an ou plus était indépendante du nombre de doses de vaccins reçues. En effet, l'efficacité d'une dose, deux doses et trois doses du vaccin bivalent contre les infections persistantes dues aux VPH-16 et VPH-18 a été respectivement de 100 % (IC 95 % 66,5-100 %), 84,1 % (IC 95 % 50,2-96,3 %) et 80,9 % (IC 95 % 71,1-87,7 %)[28].

3 IMMUNOGÉNÉICITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH

3.1 ASPECTS GÉNÉRAUX

Hormis le critère établi par l'Organisation mondiale de la Santé (l'OMS) pour le type VPH 16[29], il n'y a pas de « standard » pour les tests sérologiques et les manufacturiers de vaccins contre les VPH ont utilisé des tests différents dans le cadre de la recherche clinique[14, 30]. De plus, depuis l'homologation des vaccins contre les VPH, des laboratoires indépendants ont développé de nouveaux tests. Ces tests remplacent souvent les tests initiaux, dans les publications les plus récentes, ce qui complique l'interprétation des résultats des études longitudinales[31].

Selon l'OMS, la protection contre les VPH est régie par des anticorps neutralisants[32]. Cette conclusion est basée principalement sur les résultats provenant de modèles animaux dans lesquels le transfert passif d'anticorps s'est montré protecteur contre un *challenge* avec le virus[33-34].

Quand le même test est utilisé, il est possible de mesurer et de comparer les niveaux des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps chez les personnes vaccinées et ceux obtenus après une infection naturelle. Il est important aussi de mentionner que les titres d'anticorps produits par une infection naturelle ne confèrent pas nécessairement une protection contre des infections subséquentes par un VPH du même type ou d'un type différent[35-36]. Les études montrent aussi qu'environ la moitié des personnes développent des anticorps sériques contre les VPH après une infection[37]. En effet, l'infection naturelle est principalement intraépithéliale, le virus est présent sur la surface de la muqueuse et il y a très peu de virémie ou même pas du tout. En conséquence, l'antigène viral a peu d'accès aux lymphocytes et aux nodules lymphatiques où la réponse immunitaire est initiée. Les vaccins contre les VPH, par contre, sont administrés par injection intramusculaire, ce qui résulte en un accès immédiat aux systèmes vasculaire et lymphatique. De là, les particules pseudovirales (*virus like particle* - VLP) sont attachées aux cellules présentant les antigènes (*antigen-presenting cells* – APC) ou aux autres immunocytes et sont transportés dans les nodules lymphatiques où la stimulation (*priming*) des cellules B naïves a lieu et une cascade entière d'événements résulte dans une immunité protectrice[38].

Il est à noter aussi qu'une corrélation linéaire a été observée entre les titres d'anticorps dans le sérum et les titres d'anticorps dans les sécrétions cervicovaginales[39]. L'importance clinique de la présence des anticorps dans les sécrétions cervicovaginales reste inconnue.

Il a été aussi établi qu'après une infection naturelle, les titres d'anticorps contre le VPH-16 restent stables pour une période d'au moins quatre ans. Cependant, il y a peu de données sur les mécanismes expliquant la persistance d'anticorps à long terme sans stimulation antigénique périodique. Généralement, à la suite de la vaccination, un pic des titres d'anticorps est observé environ un mois après la vaccination, un déclin des titres durant les mois qui suivent et un niveau relativement stable d'anticorps par la suite[13, 23, 40-41]. Par exemple, dans le cas de la variole (vaccin vivant atténué), des cellules B mémoires spécifiques peuvent être détectées plus de 60 ans après la vaccination et des titres d'anticorps stables ont été observés de 10 à 60 ans après la vaccination (sans exposition à

l'antigène durant cette période)[41]. Dans le cas du vaccin quadrivalent, au moins une étude démontre des titres d'anticorps similaires observés 24, 30, 36, 54 et 60 mois après la vaccination des femmes de 16-23 ans avec trois doses de vaccin[13]. Le mécanisme exact qui permet de maintenir les anticorps à un niveau stable avec ou sans stimulation antigénique périodique reste à confirmer, mais cet effet « plateau » est consistant avec la notion qu'une proportion donnée de cellules, qui sécrètent des anticorps, se transforme en cellules plasmiques avec une durée de vie longue (*long-lived plasma cells* : *LLPCs*) et ces cellules continuent d'assurer la mémoire sérologique[38]. L'exemple de la vaccination contre l'hépatite B durant la pré-adolescence est intéressant où deux caractéristiques communes aux VPH ont semblé limiter les infections : la longue période d'incubation de la maladie et une très bonne réponse anamnétique chez les personnes vaccinées même en absence d'un niveau d'anticorps détectables[8].

Une étude montre que durant les premiers 12 mois après la vaccination avec le vaccin quadrivalent d'enfants VIH positifs sous traitement antiviral et très peu immunodéprimés, les titres d'anticorps ont diminué de 2,2 à 6,3 fois comparativement aux titres observés un mois après la vaccination (du mois 7 au mois 12), mais ont diminué de seulement 1,1 fois entre le mois 12 et 18 de l'étude[42]. Ces données soutiennent bien l'hypothèse que la vitesse de décroissance des anti-VPH diminue avec le temps après la vaccination.

Les études cliniques montrent de façon consistante que les deux vaccins contre les VPH sont très immunogènes. Plus de 98 % des individus non immunodéprimés, participant aux études cliniques, avaient des anticorps contre les types de VPH inclus dans les vaccins un mois après la troisième dose[6, 43-46]. Les deux vaccins sont plus immunogènes lorsqu'ils sont administrés aux pré-adolescents et adolescents de 9-14 ans[47-48].

Dans l'étude de comparaison directe de l'immunogénicité du vaccin bivalent et quadrivalent, 100 % des femmes âgées de 18 à 45 ans et séronégatives pour les VPH-16 et VPH-18 (n = 210) avant la vaccination avaient séroconverti (tests ELISA) 4-5 mois après la deuxième dose du vaccin administrée à un ou deux mois après la première dose. Dans cette étude, des tests de neutralisation ont aussi été utilisés. Les tests pour la détection des anticorps neutralisants ont montré que dans les deux groupes à l'étude, 99-100 % des femmes de 18-26 ans avaient séroconverti pour le VPH-16 et 93-99 % pour le VPH-18, et ce, 4-5 mois après l'administration de deux doses rapprochées de vaccins[6].

Présentement, il n'y a pas de consensus sur le titre séroprotecteur après la vaccination contre les VPH. Toutefois, il est à noter qu'une réponse anamnétique a été rapportée chez la grande majorité (> 83 %) des femmes âgées de 16 ans et plus vaccinées 60 mois auparavant avec le vaccin quadrivalent et chez toutes les femmes vaccinées avec le vaccin bivalent 84 mois auparavant[13, 49]. Les auteurs mentionnent que les TMG d'anticorps un mois après la dose de rappel étaient plus élevés (1,2-4,2 fois) que les TMG observés un mois après la vaccination primaire, ce qui montre la présence d'une robuste mémoire immunitaire[13]. Généralement, la réponse anamnétique montre la présence de cellules B mémoire qui sont capables d'assurer une production rapide (3-7 jours) d'anticorps après une dose de rappel ou un *challenge* avec le virus[38].

Cependant, dans le cas des VPH, le rôle de la mémoire immunitaire dans la protection contre les maladies cliniques demeure relativement peu étudié[38, 50], et on ne peut pas extrapoler directement la réponse obtenue après une dose de rappel de vaccin à la réponse qui serait obtenue après une exposition au virus (infection généralement localisée au niveau de la muqueuse).

3.2 IMMUNOGÉNÉICITÉ DE CALENDRIERS ALTERNATIFS, AUTRES QUE 0, 6 MOIS

Deux doses du vaccin quadrivalent ou bivalent et même une seule dose du vaccin bivalent induisent un titre détectable d'anticorps chez presque tous les individus, indépendamment des tests sérologiques utilisés[6, 47, 51-52]. Par exemple, dans une étude avec le vaccin bivalent, la totalité des 240 femmes âgées de 9-25 ans avaient des anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 deux mois après l'administration d'une seule dose du vaccin. Les titres moyens géométriques (TMG) chez les femmes qui avaient des anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 avant la vaccination (à la suite d'une infection naturelle) étaient respectivement de 42 EL.U/ml et 19 EL.U/ml[52]. Chez les femmes qui n'avaient pas d'anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 avant la vaccination, les TMG après la première dose étaient respectivement de 222 EL.U/ml pour les anticorps anti-VPH-16 et de 164 EL.U/ml pour les anticorps anti-VPH-18. Ces résultats permettent de conclure que dans cette étude, non seulement toutes les femmes ont séroconverti après une dose du vaccin, mais aussi que les TMG observés environ deux mois après une seule dose du vaccin étaient 5-8 fois plus élevés que les TMG observés chez les femmes ayant séroconverti après une infection naturelle[52].

Un essai randomisé en grappe mené au Vietnam par l'initiative « PATH » a mesuré l'immunogénicité du vaccin quadrivalent administré chez plus de 500 jeunes filles de 11-13 ans conformément aux quatre calendriers suivants : 0, 2 et 6 mois; 0, 3 et 9 mois; 0, 6 et 12 mois; 0, 12 et 24 mois. Un mois après la troisième dose, l'immunogénicité du calendrier 0, 3 et 9 mois et 0, 6 et 12 mois n'était pas inférieure à celle observée dans le groupe vacciné conformément au calendrier recommandé par le fabricant, soit 0, 2 et 6 mois. Le calendrier 0, 12 et 24 mois a induit des titres plus bas d'anticorps[53]. Cependant, il faut mentionner que les filles vaccinées conformément au calendrier 0, 12 et 24 mois étaient plus âgées, ce qui ne nous permet pas d'exclure l'impact de l'âge des participantes sur la réponse immunitaire. Après un suivi de 29-32 mois, les trois calendriers alternatifs évalués étaient non inférieurs au calendrier 0, 2, 6 mois. Fait à noter, les calendriers 0, 12, 24 mois et 0, 6, 12 mois étaient associés à des niveaux d'anticorps supérieurs à ceux observés avec les calendriers 0, 2, 6 mois et 0, 3, 9 mois[54].

Safaeian[55] et ses collaborateurs ont évalué la réponse immunitaire chez chacun des quatre groupes de femmes costaricaines ayant participé à l'essai clinique du vaccin bivalent : celles ayant reçu 1 dose (n = 78), 2 doses (n = 193, dont 140 ont reçu la 2^e dose un mois après la première et 53 l'ont reçu 6 mois après la première), 3 doses (n = 120 choisies aléatoirement parmi l'ensemble des femmes ayant reçu 3 doses) et un groupe de femmes séropositives pour le type 16 à l'entrée à l'étude (n = 103, infection naturelle).

Les 3 groupes de participantes vaccinées étaient comparables quant à l'âge et à la séropositivité à l'entrée à l'étude. Après 4 ans de suivi, 100 % des femmes ayant été vaccinées (1, 2 ou 3 doses) étaient séropositives pour le VPH-16 par le test ELISA. Les titres

moyens géométriques (TMG) pour le VPH-16 étaient 20 fois plus élevés parmi les femmes qui avaient reçu 3 doses de vaccin comparativement au groupe de femmes séropositives à l'entrée à l'étude (infection naturelle). Les TMG étaient 11 fois (9,5 fois plus élevé pour le groupe vacciné à un mois d'intervalle et 14,5 fois pour le groupe vacciné à 6 mois d'intervalle) plus élevés chez les femmes qui avaient reçu 2 doses de vaccin comparativement au groupe de femmes séropositives à l'entrée à l'étude (infection naturelle (valeur $p < 0,001$). Les TMG étaient 4 fois plus élevés après 1 dose de vaccin administrée 4 ans auparavant comparativement à ceux observés après une infection naturelle.

Le même type d'étude a été réalisé en Uganda et des résultats similaires ont été observés[56].

Le fabricant du vaccin bivalent a mené une étude de comparaison d'immunogénicité du calendrier 0, 1 et 12 mois versus 0, 1 et 6 mois. Une non-infériorité au regard des taux de séroconversion et des TMG a été observée[52].

Les études d'efficacité long terme québécoise (ICI-VPH) et canadienne (QUEST), décrites aux annexes A et B qui sont en démarrage pourront être une source d'information importante à ce sujet.

Les résultats d'au moins six autres études avec des calendriers alternatifs chez les femmes et les hommes (NCT00923702, NCT01505049, NCT01381575; NCT01184079; NCT00862810 et NCT00572832)¹ sont attendus dans les prochaines années.

3.3 IMMUNOGÉNÉICITÉ DE CALENDRIERS 0,6 MOIS

À notre connaissance, deux études, une avec le vaccin bivalent et une avec le vaccin quadrivalent, ont mesuré l'immunogénicité du calendrier à 2 doses (0 et 6 mois) et l'ont comparé au calendrier à 3 doses (0, 1-2 et 6 mois). Elles sont toutes deux résumées ici.

3.3.1 Étude avec le vaccin bivalent

Dans une étude avec le vaccin bivalent[52], 65 participantes de 9-14 ans ont reçu 2 doses de vaccin (0 et 6 mois) et 114 participantes âgées de 15-25 ans ont reçu 3 doses de vaccin (0, 1 et 6 mois). La conclusion principale de cette étude est :

chez les filles âgées de 9-14 ans, deux doses du vaccin bivalent induisent une immunité non inférieure (avec un ratio près de un) à celle observée après 3 doses de vaccin administrées aux femmes de 15-25 ans chez qui l'efficacité clinique a été démontrée. Ces résultats restaient consistants au mois 18 de l'étude[57] (tableau 1).

¹ *Clinical trials*. Gov : <http://clinicaltrials.gov/>.

Tableau 1 Ratios et titres d'anticorps contre les VPH-16 et VPH-18 obtenus un mois après la vaccination contre les VPH, chez des filles de 9 à 14 ans ayant reçu 2 doses du vaccin bivalent espacées de 6 mois versus chez des femmes de 15 à 25 ans ayant reçu 3 doses du vaccin bivalent à 0, 1 et 6 mois[57]

Groupe à l'étude et type de VPH	n	TMG (ELU/ml)	Ratios 3 doses/ 2 doses (IC à 95 %)
Bivalent 0, 6 mois – 9-14 ans			
VPH-16	65	11 067	
VPH-18	64	5 510	
Bivalent 0, 1, 6 mois – 15-25 ans			
VPH-16	111	10 322	0,93 (0,68-1,28)
VPH-18	114	4 262	0,77 (0,59-1,01)

3.3.2 Étude canadienne avec le vaccin quadrivalent

Dans une étude canadienne (Colombie-Britannique, Nouvelle-Écosse et Québec) avec le vaccin quadrivalent[7], 830 participantes ont été randomisées en trois groupes : le groupe 1 (filles de 9-13 ans) a reçu 2 doses de vaccin à un intervalle de 6 mois; le groupe 2 (filles de 9-13 ans) et le groupe 3 (femmes de 16-26 ans) ont reçu 3 doses de vaccin conformément au calendrier 0, 2 et 6 mois. Des prélèvements ont été effectués aux mois 7, 18, 24 et 36 de l'étude. Au mois 7 de l'étude, et pour les sujets inclus dans l'analyse *per protocole*, les TMG anti-VPH selon le type de VPH étaient 1,8-2,3 fois plus élevés dans le groupe 1 que dans le groupe 3 (femmes de 16-26 ans vaccinées avec 3 doses représentant le groupe de comparaison lié à l'objectif principal de l'étude et pour lesquelles des données d'efficacité sont disponibles).

Toujours dans cette même étude, 675 participantes ont été suivies jusqu'au mois 36 de l'étude[7]. À ce moment, la grande majorité des participantes (> 99 %) avaient toujours des anticorps contre les VPH-6-11-16 et 79 %, 86 % et 95 % avaient des anticorps contre le VPH-18, respectivement dans le groupe âgé de 16-26 ans et vacciné avec 3 doses de vaccin, dans le groupe âgé de 9-13 ans et vacciné avec 2 doses de vaccin et dans le groupe âgé de 9-13 ans vacciné avec 3 doses de vaccin. Cependant, il faut mentionner que ce sont des résultats obtenus avec le test cLIA. Dans la même étude, 100 % des filles de 9-13 ans vaccinées avec 2 ou 3 doses et 98,6 % des femmes de 18-26 ans vaccinées avec 3 doses étaient positives lorsque le test des IgG totaux était réalisé (communication personnelle, Simon Dobson, Vaccine Evaluation Centre, BC Children's hospital). Dans une autre étude réalisée par Merck avec le test *Total IgG Luminex Immunoassay*, ~80 % des tests cLIA négatifs étaient positifs pour les 4 types de VPH inclus dans le vaccin[58].

Au mois 36, les critères de non-infériorité entre les TMG observés dans les 2 groupes de filles de 9-13 ans vaccinées respectivement avec 2 et 3 doses de vaccin étaient respectés pour les VPH-16 et 11, mais ne l'étaient plus pour les VPH-6 et VPH-18. Cependant, durant toute la période de l'étude, les TMG observés chez les filles de 9-13 ans vaccinées avec 2 doses étaient non inférieurs (et même avaient une tendance à être plus élevés) aux TMG observés chez les femmes âgées de 16-26 ans et vaccinées avec 3 doses de vaccin[7].

Les résultats obtenus dans les groupes 1, 2 et 3 de l'étude canadienne décrite précédemment et les résultats des études menées par Merck et présentés dans la monographie du vaccin quadrivalent sont présentés à la figure 1[7, 59]. On observe une pente descendante similaire, peu importe la provenance des données, l'âge à la vaccination et le nombre de doses reçues.

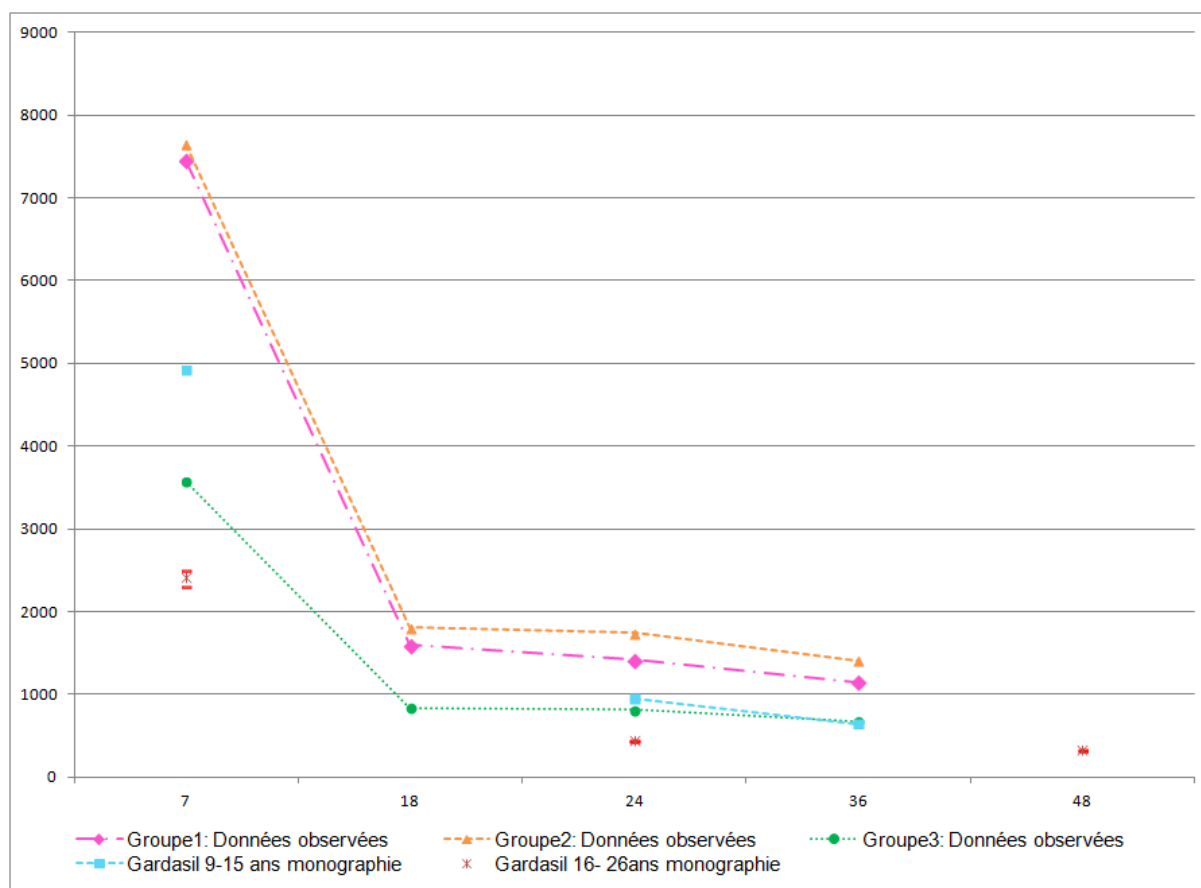


Figure 1 Comparaison des TMG selon différentes sources d'information, le nombre de doses et l'âge à la vaccination[7, 59]

3.3.2.1 Tests réalisés pour mesurer les cellules B et T mémoire dans l'étude canadienne

Dans une sous-cohorte de l'étude canadienne, des tests pour la détection des cellules B et T mémoire (ELISPOT) ont été effectués au mois 7. Les auteurs concluent que l'âge au moment de la vaccination et le nombre de doses administrées (2 ou 3) ont un impact différent sur le développement des cellules B et T mémoire. Notamment, l'âge plus jeune au moment de la vaccination avait un impact positif sur la génération des cellules B mémoire VPH-18 spécifiques et un nombre plus élevé de doses administrées (3 doses) a généré plus de cellules T mémoire VPH spécifiques pour les types 6, 16 et 18[60]. Le rôle principal des cellules B mémoire est de produire dans une courte période de temps des anticorps après une réexposition aux mêmes types de VPH[61]. Il semble aussi que les cellules B mémoire ont un rôle important dans la persistance des anticorps à long terme. Dans une telle situation, un niveau élevé de cellules B mémoire peut présenter un biomarqueur prédictif pour la persistance à long terme des niveaux élevés d'anticorps[62]. Les auteurs concluent

qu'au moins pour la génération des cellules B mémoire, la vaccination à l'âge de 9-13 ans est avantageuse et maximise la réponse immunitaire et l'efficacité potentielle des vaccins contre les VPH. Compte tenu du rôle démontré central des anticorps VPH dans la protection induite par le vaccin et que 2 doses de vaccin induisent une réponse B mémoire optimale lorsque administrées à des jeunes filles, les auteurs suggèrent qu'un calendrier à deux doses pourrait être considéré[60].

Les cellules T mémoire VPH spécifiques ont un rôle important dans la régression des infections, mais il est moins évident que ces cellules jouent un rôle important dans la protection prophylactique conférée par les vaccins[63-64].

3.3.2.2 Résultats des données de projection à 96 mois issues des données canadiennes mesurées jusqu'à 36 mois

Une modélisation a été faite en utilisant les titres d'anticorps contre les VPH-16 obtenus aux mois 7, 18, 24 et 36 mois de l'étude canadienne pour essayer de prédire les titres d'anticorps au mois 96 après la vaccination primaire. Dans cette modélisation, une approche très conservatrice a été utilisée. Notamment, la pente de descente rapide des titres entre le mois 7 et 18 a été prise en compte dans le modèle explicatif des titres prédits au-delà du mois 36 (tableau 2). Cependant, comme illustré à la figure 1, il y a peu de variations dans les titres d'anticorps observés aux mois 18, 24 et 36. À noter aussi qu'avec l'approche conservatrice qui a été utilisée, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les TMG prédits pour le mois 96 dans les 2 groupes de filles de 9-13 ans (2 doses espacées de 6 mois versus 3 doses).

Tableau 2 Valeurs observées et prédites pour les anticorps contre les VPH-16

Valeurs observées dans l'étude						Valeurs prédites par le modèle		
Groupe	N	Mois	TMG	IC min.	IC max.	Prédiction	IC min.	IC max.
Groupe 1	243	7	7456,55	6387,56	8704,46	6422,7	5436,28	7612,68
Groupe 1	96	18	1598,11	1332,76	1916,28	2593,76	2263,33	2979,59
Groupe 1	195	24	1413,65	1234,89	1618,30	1646,58	1425,27	1907,7
Groupe 1	86	36	1151,07	917,85	1443,54	716,88	597,09	865,23
Groupe 1		96				37,52	27,65	52,36
Groupe 2	251	7	7639,76	6560,78	8896,17	6621,8	5751,49	7641,31
Groupe 2	98	18	1804,43	1507,64	2159,66	2940,56	2586,39	3350,25
Groupe 2	186	24	1739,31	1514,46	1997,55	1950,03	1695,27	2249
Groupe 2	84	36	1401,71	1114,72	1762,57	912,68	764,05	1095,41
Groupe 2		96				55,71	41,25	77,07
Groupe 3	246	7	3574,47	3064,92	4168,74	3222,18	2871,2	3622,11
Groupe 3	92	18	837,14	695,42	1007,73	1455,07	1305,59	1624,32
Groupe 3	189	24	813,26	708,90	932,97	975,22	863,84	1103,36
Groupe 3	86	36	677,82	540,49	850,04	467,37	399,4	549,15
Groupe 3		96				32,9	25,42	43,46

3.3.3 Étude québécoise de co-administration des vaccins Twinrix et Gardasil

Dans cette étude randomisée, 416 filles ont participé à la phase 1 de l'étude en 2008-2009 et 366 ont participé à la phase 2 de l'étude en 2011-2012. Le devis de l'étude est présenté à la figure 2.

La réponse immunitaire et la persistance d'anticorps après 1 et 2 doses du Gardasil administrées aux filles de 9-10 ans conformément au calendrier 0, 6 mois ont été mesurées (phase 1). Afin que les participantes à l'étude n'aient pas plus de quatre prélèvements sanguins chacune, le prélèvement sanguin après la première dose des vaccins administrés n'a été réalisé que parmi les participantes du groupe A (figure 2). L'effet d'une dose supplémentaire de Gardasil ou de Cervarix donnée au mois 42 de l'étude a été aussi documenté (phase 2).

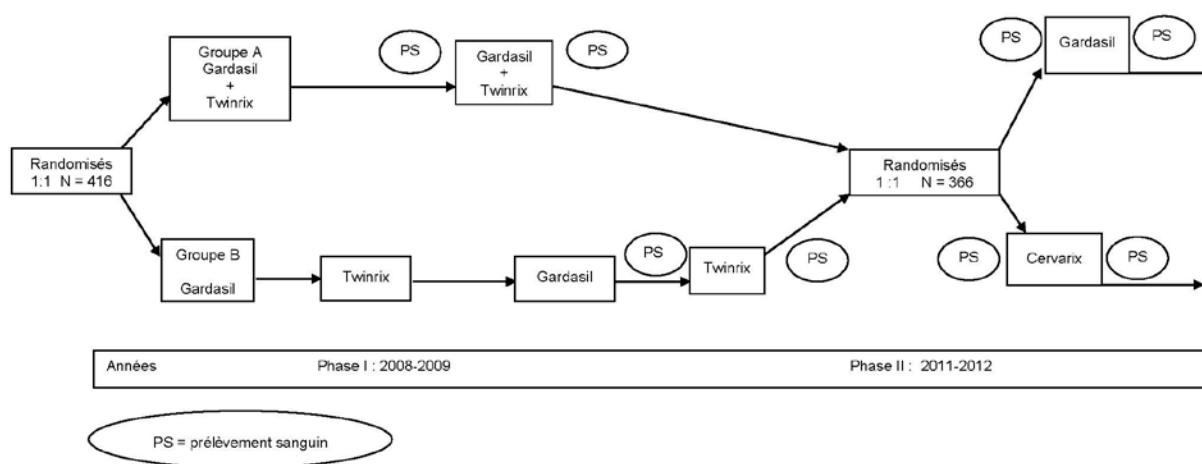


Figure 2 Devis de l'étude

Les sérologies ont été effectuées au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) et les résultats préliminaires de l'étude sont présentés dans les tableaux 3 et 4 et à la figure 3. En date du 12 avril 2013, les résultats sérologiques de 324 sujets étaient disponibles et ont été inclus dans cette analyse. Les titres d'anticorps sont présentés en unités Luminex (UL).

Un des objectifs de l'étude visait à déterminer s'il y a de l'interférence lorsque les vaccins Gardasil et Twinrix sont co-administrés. Le tableau 3 présente les résultats démontrant que les titres d'anticorps contre les VPH sont comparables, peu importe que le vaccin Gardasil ait été administré en même temps ou un mois avant le vaccin Twinrix. Les résultats des participantes aux groupes A et B ont donc été combinés pour la présentation des résultats qui suivent.

Tableau 3 Titres moyens géométriques d'anticorps contre les VPH, selon que les vaccins étaient co-administrés ou administrés à un mois d'intervalle

Test Luminex TlgG	Un mois après la 2 ^e dose		36 mois après la 2 ^e dose	
	Gardasil-Twinrix co-administrés n = 167	Gardasil-Twinrix 1 mois d'intervalle n = 154	Gardasil-Twinrix co-administrés n = 167	Gardasil-Twinrix 1 mois d'intervalle n = 155
	(TMG (UL)) IC 95 %	(TMG (UL)) IC 95 %	(TMG (UL)) IC 95 %	(TMG (UL)) IC 95 %
Anti-VPH 16	3637	3759	294	341
	3261 - 4057	3377 - 4183	248 - 348	289 - 402
Anti-VPH 18	953	1041	46	63
	841 - 1080	916 - 1183	38 - 57	52 - 76
Anti-VPH 6	1160	1251	77	85
	1030 - 1306	1107 - 1413	65 - 91	71 - 102
Anti-VPH 11	4002	4072	307	332
	3642 - 4397	3667 - 4521	265 - 356	284 - 389

Tableau 4 Titres moyens géométriques d'anticorps contre les VPH, selon le moment après la vaccination

Test Luminex TlgG	6 mois après la 1 ^{re} dose N = 167		1 mois après la 2 ^e dose N = 321		36 mois après la 2 ^e dose N = 322		1 mois après la 3 ^e dose du Gardasil N = 163		1 mois après la 3 ^e dose du Cervarix N = 160	
	% titres détectables	TMG IC 95 %	% titres détectables	TMG IC 95 %	% titres détectables	TMG IC 95 %	% titres détectables	TMG IC 95 %	% titres détectables	TMG IC 95 %
Anti-VPH 16	99	47 39 - 56	100	3695 3423 - 3988	100	316 280 - 356	100	4761 4365 - 5193	100	5746 5240 - 6301
Anti-VPH 18	98	14 11 - 17	100	994 909 - 1087	99	54 47 - 62	100	1789 1589 - 2014	100	2747 2420 - 3119
Anti-VPH 6	93	12 9 - 14	100	1203 1105 - 1310	100	81 71 - 91	100	1653 1488 - 1837	100	128 111 - 148
Anti-VPH 11	100	72 61 - 84	100	4035 3762 - 4328	100	319 287 - 355	100	4421 4049 - 4826	100	470 413 - 535

Six mois après la 1^{re} dose, 93-100 % des participantes avaient un niveau détectable d'anticorps avec des TMG qui variaient de 11 à 72 UL, selon le type de VPH (tableau 4). Les titres d'anticorps étaient probablement plus élevés un mois après la vaccination, selon la cinétique habituelle des anticorps mesurés après la vaccination[14], mais cette donnée n'a pas été recueillie dans le cadre de la présente étude. Un mois après la 2^e dose du vaccin, 100 % des participantes avaient un niveau détectable d'anticorps avec des TMG variant de 994 à 4035 UL, selon le type de VPH. Trois ans après la 2^e dose, 100 % avaient toujours un niveau détectable d'anticorps contre les VPH 16, 6 et 11 et 99 % en avaient contre le VPH 18. Un mois après une dose supplémentaire (provocation ou *challenge*) de Gardasil ou de Cervarix donnée 36 mois après la 2^e dose, 100 % des participantes avaient un niveau détectable d'anticorps. Dans les deux groupes (Gardasil et Cervarix), les TMG contre les VPH-16 et 18 étaient légèrement supérieurs à ceux observés un mois après la 2^e dose de vaccin ($p < 0,05$). La dynamique des TMG pour le type VPH-16 est présentée à la figure 3.

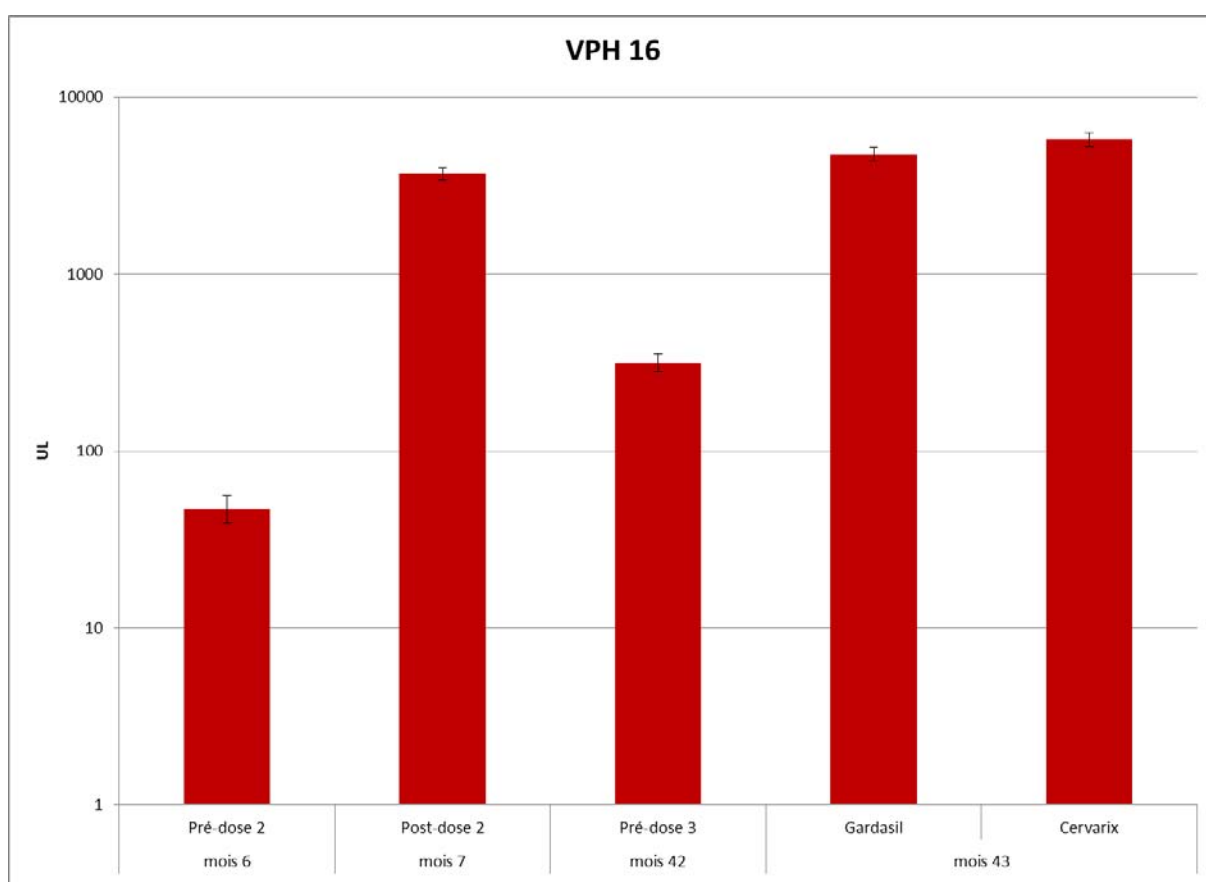


Figure 3 Titres moyens géométriques (IC 95%) pour le type VPH-16 aux mois 6, 7, 42 et 43 de l'étude

Un mois après la 2^e dose du vaccin, une croissance des TMG de 56 à 109 fois a été observée comparativement aux TMG observés avant l'administration de cette dose. Une telle augmentation indique une forte réponse anamnестique après la deuxième dose du vaccin.

L'administration de la 3^e dose du Gardasil a induit des TMG de 14 à 33 fois plus élevés comparativement à ceux observés juste avant l'administration de cette dose du vaccin. Ces données indiquent la persistance d'une excellente mémoire immunitaire 36 mois après l'administration de la 2^e dose du vaccin. La comparaison des TMG observés un mois après la 3^e dose et un mois après la 2^e dose du Gardasil montre une croissance qui varie de 1,1 à 1,8 selon le type de VPH.

4 SÉCURITÉ DE LA VACCINATION

Les vaccins contre les VPH administrés aux filles de 9-11 ans sont bien tolérés. Depuis le début de la mise en place du programme en 2008, plus de 805 000 doses de vaccin contre le VPH ont été distribuées au Québec (> 100 millions doses du vaccin quadrivalent contre les VPH distribuées dans le monde). Environ 250 cas de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) survenant à la suite de la vaccination contre les VPH ont été déclarés au fichier ESPRI du Québec en date du 18 juillet 2011. Le taux global de MCI se situe à 32 pour 100 000 doses distribuées et le taux de MCI graves à 2 pour 100 000 doses. Le taux de déclaration de MCI pour la campagne 2010-2011 (32 pour 100 000) s'est rapproché du taux observé pendant la première campagne de vaccination en 2008-2009 (36 pour 100 000). Les MCI les plus souvent déclarées sont les réactions d'allure allergique (37 %) et les réactions locales (35 %). Plus de 90 % des déclarations de MCI sont des manifestations attendues et de nature bénigne. Environ 6 % des déclarations sont considérées comme des MCI graves. Précisons que le fait de déclarer une MCI ne signifie pas que le vaccin en était la cause, mais que la MCI est survenue après la vaccination. Faire un lien de causalité entre le vaccin et une MCI est un processus complexe qui dépasse le cadre du programme de surveillance ESPRI. Le taux moyen de déclaration de MCI au Québec est inférieur ou similaire aux taux rapportés en surveillance passive dans d'autres pays[65].

Un calendrier à deux doses pourrait éviter des manifestations cliniques rapportées à la suite de la vaccination, comparativement à un calendrier comportant trois doses.

Généralement, il y a davantage de manifestations cliniques inhabituelles rapportées à la suite de la vaccination des filles de 14-15 ans comparativement à la vaccination des filles de 9-11 ans[66].

5 MODÈLE D'IMPACT POPULATIONNEL (HPV-ADVISE) ET ANALYSES ÉCONOMIQUES

Cette section est basée sur le rapport suivant : Brisson, M., Laprise, J.-F. et Drolet, M. Efficacité populationnelle et coût-efficacité de programmes de vaccination contre les VPH à deux ou trois doses. Rapport déposé à l'INSPQ, mars 2013.

Cette section présente les résultats d'une analyse de l'efficacité populationnelle et du coût-efficacité de la vaccination contre les VPH à deux ou trois doses dans le contexte québécois. L'objectif principal de l'analyse était d'identifier la stratégie de vaccination la plus efficace et coût-efficace parmi les stratégies suivantes : 1) deux doses chez les filles (c'est-à-dire ne pas donner la troisième dose prévue); 2) trois doses chez les filles; 3) deux doses chez les filles et garçons. Des analyses ont également été réalisées, afin de vérifier l'efficacité et le ratio coût-efficacité d'un programme de vaccination à trois doses chez les filles et garçons.

5.1 MÉTHODE

5.1.1 HPV-ADVISE Québec

Brièvement, nous avons utilisé HPV-ADVISE Québec[67-68] (de l'anglais *Agent-based Dynamic model for Vaccination and Screening Evaluation*), un modèle dynamique et individus-centré de transmission des VPH, qui inclut la formation/dissolution séquentielle de partenariats sexuels, l'histoire naturelle des infections par les VPH (18 types de virus VPH modélisés individuellement) et celle des maladies associées aux VPH (condylomes, cancers du col de l'utérus et autres cancers associés aux VPH), ainsi que le dépistage du cancer du col de l'utérus[68]. Le modèle est décrit en détail dans un rapport précédent[20] et dans plusieurs publications[67-68].

5.1.1.1 Vaccination

HPV-ADVISE Québec considère que la vaccination contre les VPH permet de prévenir l'infection, mais qu'elle n'influence pas l'histoire naturelle de l'infection et de la maladie chez les individus déjà infectés au moment de la vaccination. Le tableau 5 présente les valeurs d'efficacité vaccinale utilisées dans le modèle pour le vaccin quadrivalent. Dans les simulations, nous faisons l'hypothèse que l'efficacité vaccinale est la même pour les filles et les garçons et qu'elle est la même à 9 et 14 ans.

Tableau 5 Paramètres de l'efficacité vaccinale[69]

Types de VPH	Scénario de base
16 / 18	95,0
6 / 11	95,0
31	46,2
33	28,7
45	7,8
52	18,4
58	5,5
Autre VPH HR	0,0

HR : Haut risque oncogène.

Autres types de VPH HR : 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68, 73, 82.

5.1.1.2 Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)

Le fardeau et les risques de maladies associées aux VPH sont différents chez les HARSAH et les hétérosexuels. De plus, les HARSAH bénéficieront peu de la protection indirecte conférée par la vaccination des filles. Afin de prendre en compte ces différences, les coûts et bénéfices chez les HARSAH et hommes hétérosexuels ont été estimés séparément, puis intégrés aux prédictions d'efficacité et de coût-efficacité pour les différents scénarios de vaccination analysés. Pour le scénario de base, on considère que les HARSAH représentent 3 % de la population masculine du Québec[70], que leur risque de développer un cancer anal est 17 fois plus élevé que les hommes hétérosexuels[71] et que leur risque de développer des condylomes ou d'autres cancers associés aux VPH est trois fois plus élevé que les hommes hétérosexuels[72]. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en augmentant la proportion de HARSAH au Québec à 7 % et le risque relatif de développer des cancers liés aux VPH et des condylomes à 17.

5.1.2 Scénarios de vaccination évalués

La figure 4 présente les quatre stratégies de vaccination évaluées à l'aide du modèle. Au cours des cinq premières années du programme, les filles de 9 ans ont été vaccinées avec 2 doses et les filles de 14 ans ont été vaccinées avec 3 doses dans le cadre du programme de rattrapage. Les stratégies de vaccination présentement envisagées sont : 1) vacciner les **filles avec 2 doses** (9 ans); 2) vacciner les **filles avec 3 doses** (2 doses à 9 ans et 1 dose à 14 ans); 3) vacciner les **filles et garçons avec 2 doses** (9 ans); 4) vacciner les **filles et garçons avec 3 doses** (2 doses à 9 ans et 1 dose à 14 ans).

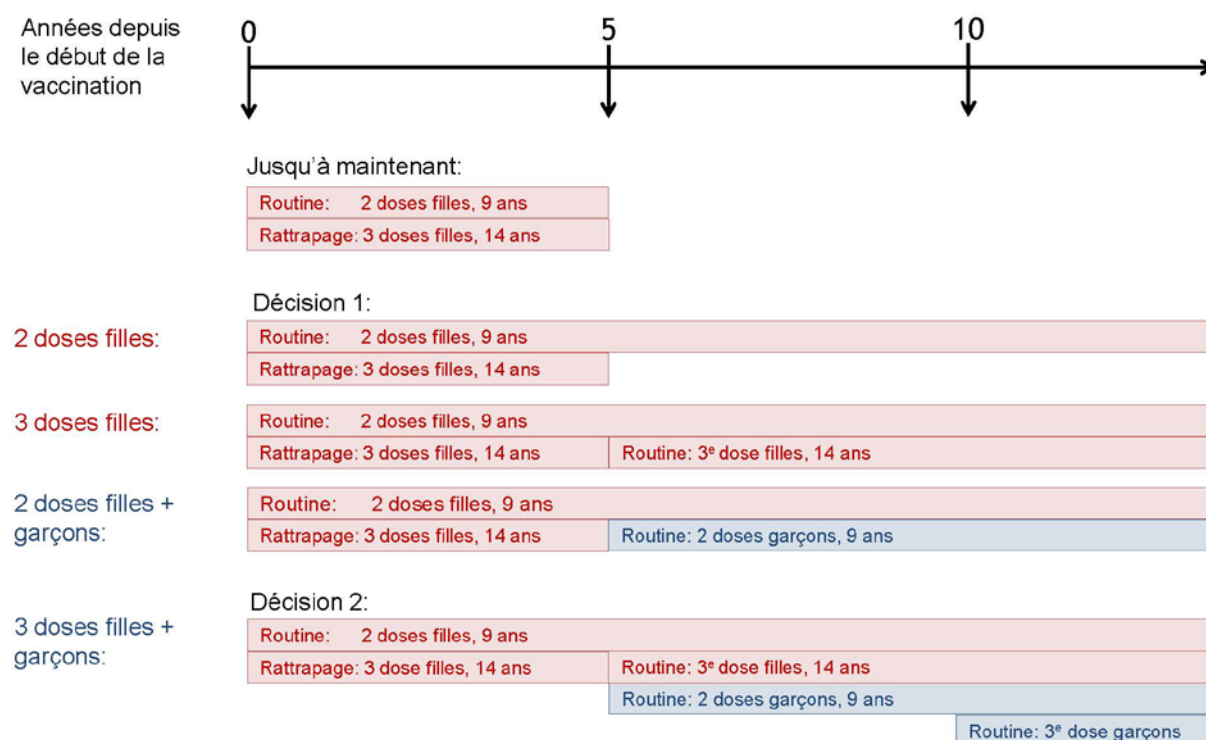


Figure 4 Stratégies vaccinales évaluées

5.1.3 Couverture vaccinale et nombre de doses

Le tableau 6 présente les couvertures vaccinales selon le nombre de doses utilisé dans le modèle. Pour les stratégies à deux doses, nous avons assumé que la couverture vaccinale à 9 ans était de 80 %. Pour les stratégies à trois doses, nous avons assumé que la couverture à 9 ans était également de 80 % pour les deux premières doses et de 90 % (de celles vaccinées à 9 ans) à 14 ans pour la troisième dose. De plus, nous avons supposé que 20 % de filles non vaccinées à 9 ans (dans une stratégie à deux ou trois doses) pourrait être rejointes à 14 ans lors de la mise à jour de leur carnet de vaccination et ainsi recevoir trois doses du vaccin à ce moment. Ceci aurait donc pour effet d'augmenter la couverture globale de 4 % (couverture de 20 % parmi 20 % de filles non vaccinées à 9 ans = 4 %). Finalement, nous avons assumé que la couverture vaccinale était de 80 % pour les trois doses du programme de rattrapage au cours des cinq premières années du programme. Pour les stratégies de vaccination mixtes, nous avons assumé que la couverture était identique chez les filles et les garçons. Cependant, aucune vaccination de rattrapage des garçons n'est considérée, car nous avons supposé que le programme de rattrapage serait terminé au moment d'amorcer la vaccination des garçons.

Tableau 6 Couverture vaccinale et nombre de doses

Programme	Couverture vaccinale	
	9 ans	14 ans
2 doses	80 % (2 doses)	20 % (3 doses) de celles non vaccinées à 9 ans (global 4 %)
3 doses	80 % (2 doses)	90 % (1 dose) de celles vaccinées à 9 ans 20 % (3 doses) de celles non vaccinées à 9 ans (global 4 %)
Rattrapage	----	80 % (3 doses)

5.1.4 Analyses économiques

La perspective de l'analyse économique est celle du MSSS. Un taux d'actualisation annuel de 3 % est appliqué sur les coûts et les bénéfices. L'horizon temporel est de 70 ans (soit approximativement l'espérance de vie de la première cohorte) et le coût par dose du vaccin est de 85 \$ incluant les coûts d'administration.

5.1.5 Analyses de sensibilité

Le tableau 7 présente les hypothèses pour le scénario de base et les analyses de sensibilité concernant la durée de protection et l'efficacité de programmes de vaccination à deux ou trois doses. Dans le scénario de base, nous avons réalisé des analyses avec des durées de protection de la vaccination à deux doses de 20 ou 30 ans et pour chacune de ces durées, nous avons assumé 1) que la durée de protection conférée par la troisième dose était la même que les trois doses précédentes ou 2) que la durée de protection conférée par la troisième dose était supérieure aux deux doses précédentes (30 ans ou à vie pour les scénarios de 20 ans avec deux doses, et à vie pour les scénarios de 30 ans avec deux doses). Il est important de noter que, lorsque l'on assume que la troisième dose confère la même durée de protection que les deux doses précédentes, des gains de durée de protection pourraient quand même être obtenus puisque la troisième dose est administrée cinq ans après les deux premières doses. Dans le scénario de base, nous avons donc débuté le décompte de la durée de protection après l'administration de la troisième dose. Nous avons également réalisé une analyse de sensibilité où le décompte de la durée de protection débutait après la deuxième dose. Nous avons finalement réalisé des analyses de sensibilité en assumant une durée de protection de 10 ans ou à vie pour un programme de deux doses et une efficacité vaccinale contre les types vaccinaux moindre (90 %) pour un programme à deux doses.

Des analyses de sensibilité univariées ont également été réalisées en faisant varier les paramètres économiques (coûts et QALY (*quality-adjusted life-years*) perdus), le prix du vaccin, la proportion de HARSAH dans la population et le risque relatif de maladies chez les HARSAH par rapport aux hétérosexuels.

Tableau 7 Hypothèses de durée de protection et efficacité vaccinale

Scénarios	2 vs 3 doses					
	Scénario de base			Analyse sensibilité		
Durée (années)	20	vs	20	10	vs	20
		vs	30	à vie	vs	à vie
		vs	à vie			
	30	vs	30			
		vs	à vie			
Efficacité	95 %	vs	95 %	90 %	vs	95 %
Rappel (<i>Boosting</i>)	La 3 ^e dose n'allonge pas la durée					

5.2 RÉSULTATS ET DISCUSSION

5.2.1 Efficacité populationnelle

5.2.1.1 Cas de cancer prévenus

La figure 5 présente le nombre de cas de cancer prévenus selon les différentes stratégies de vaccination.

Vaccination à 2 doses, durée de protection de 20 ans

Selon les hypothèses de base (couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale contre les types vaccinaux = 95 %) et en assumant une durée de protection de 20 ans, HPV-ADIVSE Québec prédit que la vaccination des filles avec deux doses permettrait de prévenir une moyenne de 130 cas de cancer par année (sur une période de 70 ans). Environ la moitié de ces cancers prévenus seraient des cancers du col de l'utérus. L'ajout de la troisième dose aux filles seulement préviendrait de 17 à 34 cancers supplémentaires par année (sur une période de 70 ans) selon la durée de protection conférée par la troisième dose (20 ans, 30 ans ou à vie). Le modèle prédit également que l'ajout de la vaccination des garçons avec deux doses (programme de deux doses pour les garçons et les filles) pourrait prévenir 18 cas de cancer additionnels par année (sur une période de 70 ans) en comparaison avec la vaccination des filles seulement à deux doses.

Vaccination à 2 doses, durée de protection de 30 ans

Toujours selon les hypothèses de base (couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale contre les types vaccinaux = 95 %), mais en assumant une durée de protection de 30 ans, HPV-ADIVSE Québec prédit que la vaccination des filles seulement avec deux doses permettrait de prévenir une moyenne de 140 cas de cancer par année (sur une période de 70 ans). L'ajout de la troisième dose aux filles seulement préviendrait 7 et 15 cas de cancer supplémentaires par année (sur une période de 70 ans) pour des durées de protection d'un programme à trois doses de 30 ans ou à vie, respectivement. L'ajout de la vaccination des garçons à deux doses (programme de deux doses pour les garçons et les filles) pourrait prévenir 16 cas de cancer additionnels par année (sur une période de 70 ans).

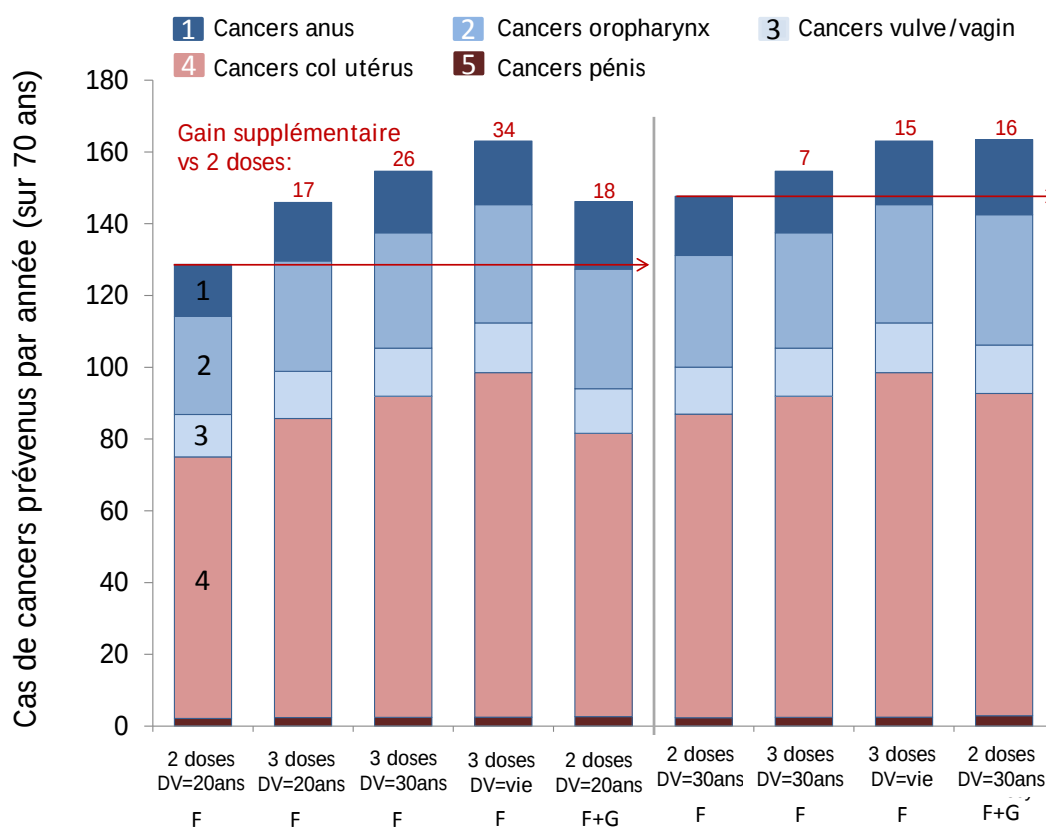


Figure 5 Cas de cancer prévenus selon les différentes stratégies de vaccination (non actualisé, population = 7 millions, couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale pour les types vaccinaux = 95 %)

DV : Durée du vaccin.

Il est important de mentionner que, même en assumant que la troisième dose procure une durée de protection similaire aux deux doses précédentes, cette dose pourrait agir comme dose de rappel et permettre de retarder la perte de protection. Afin de tenir compte de cet effet possible, nous avons fait l'hypothèse que le décompte de la perte de protection débutait après la troisième dose, soit cinq ans plus tard que prévu avec un programme à deux doses. Ainsi, pour une durée de protection de 20 ans, les filles vaccinées avec deux doses à 9 ans seront protégées en moyenne jusqu'à 29 ans, alors que celles qui recevront une troisième

dose à 14 ans seront protégées en moyenne jusqu'à 34 ans. Tel qu'illustré à la figure 6, ceci a pour effet de retarder la perte de protection graduelle et, par conséquent, de retarder l'augmentation de l'incidence de l'infection. L'effet de cette dose de rappel est d'autant plus important lorsque la durée de protection du vaccin est plus courte.

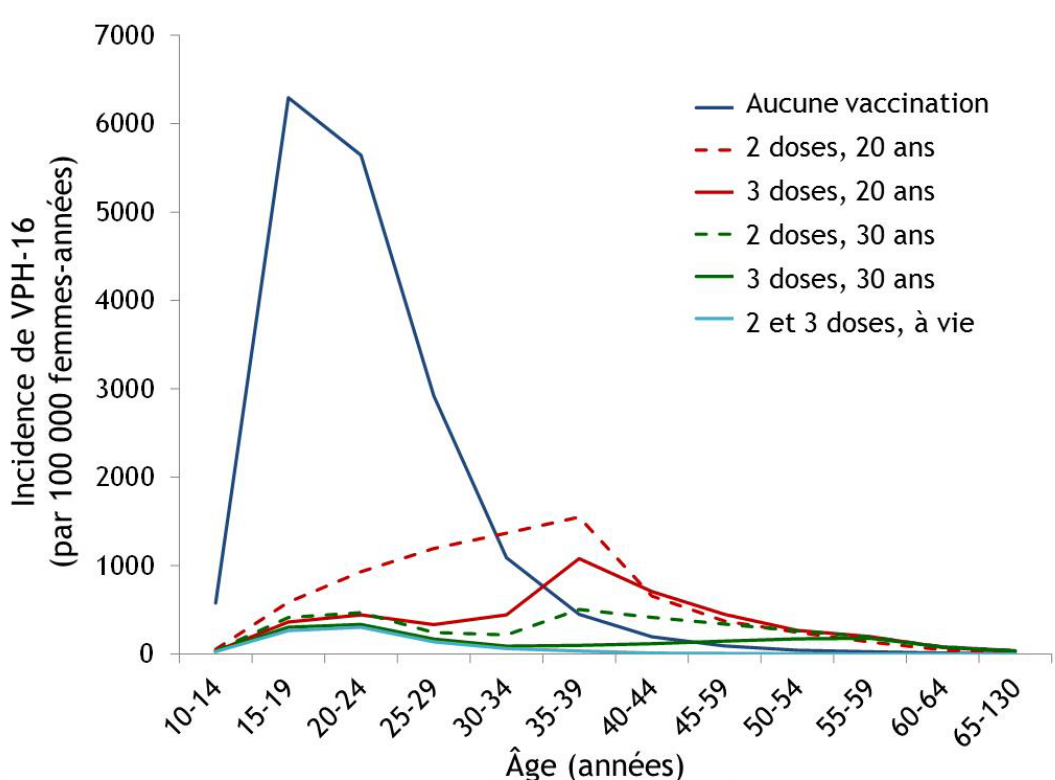


Figure 6 Effet de la dose de rappel sur l'incidence du VPH-16 et sur l'âge à l'infection

5.2.2 Gains Coût-efficacité

5.2.2.1 En QALYs et épargnes en coûts de soins de santé

Les figures 7 et 8 présentent respectivement les gains en QALYs et les coûts de soins de santé épargnés sur une période de 70 ans, tels que prédits par HPV-ADVISE Québec pour les différentes stratégies de vaccination à deux ou trois doses. Il est important de noter que les coûts en soins de santé épargnés n'incluent pas le coût du programme de vaccination.

Vaccination à 2 doses, durée de protection de 20 ans

Une stratégie de vaccination à 2 doses chez les filles seulement (durée de protection de 20 ans) produirait des gains de 14 500 QALYs sur une période de 70 ans. La plus grande partie de ces gains serait attribuable à la prévention des cas de cancer du col de l'utérus. Le coût d'une stratégie de vaccination à 2 doses des filles seulement est estimé à 260 millions de dollars, mais elle permettrait une épargne de coûts en soins de santé de 108 millions de dollars sur 70 ans (coût total de 152 millions de dollars = coûts du programme – coûts en soins de santé épargnés). La prévention de lésions cervicales précancéreuses représente la

majeure partie de ces coûts épargnés. L'ajout de la troisième dose aux filles produirait des gains additionnels de QALY de l'ordre de 2000 à 3500 QALYs sur 70 ans et des épargnes supplémentaires en coûts de soins de santé de 16 à 42 millions de dollars, selon la durée de protection conférée par la troisième dose. Toutefois, le coût d'une stratégie de vaccination à 3 doses des filles seulement serait de 337 millions de dollars sur 70 ans (soit 76 millions de dollars de plus que la stratégie de vaccination des filles à 2 doses). Finalement, une stratégie de vaccination à 2 doses des filles et garçons produirait de gains additionnels de QALYs moins importants (environ 1400 QALYs sur 70 ans) et des épargnes en coûts de soins de santé de seulement 10 millions de dollars sur 70 ans. De plus, le coût de cette stratégie est évalué à 440 millions de dollars sur 70 ans (soit 180 millions de dollars de plus qu'une stratégie de vaccination des filles seulement à 2 doses).

Vaccination à 2 doses, durée de protection de 30 ans

Une stratégie de vaccination à 2 doses chez les filles seulement (durée de protection de 30 ans) produirait des gains de 16 400 QALYs sur une période de 70 ans. Le coût de cette stratégie est également de 260 millions de dollars sur 70 ans, mais elle permettrait une épargne de coûts de soins de santé de 131 millions de dollars (coût total de 129 millions de dollars). Lorsque l'on assume que la durée de protection conférée par l'administration de 2 doses du vaccin est plus longue (30 ans comparé à 20 dans le scénario précédent), les bénéfices additionnels de l'ajout de la troisième dose sont moindres. Ainsi, l'ajout de la troisième dose aux filles seulement produirait des gains de 400 à 1500 QALYs sur 70 ans et des épargnes de coûts de soins de santé de 5 à 20 millions de dollars, selon la durée de protection conférée par la troisième dose. Toutefois, cette stratégie impliquerait des coûts supplémentaires de vaccination de 76 millions de dollars (comparé à la vaccination des filles à 2 doses). Finalement, une stratégie de vaccination à 2 doses des filles et garçons produirait très peu de gains supplémentaires (< 1000 QALYs et 7 millions de dollars épargnés sur 70 ans) pour un coût supplémentaire de 180 millions de dollars, comparé à la vaccination des filles seulement à 2 doses.

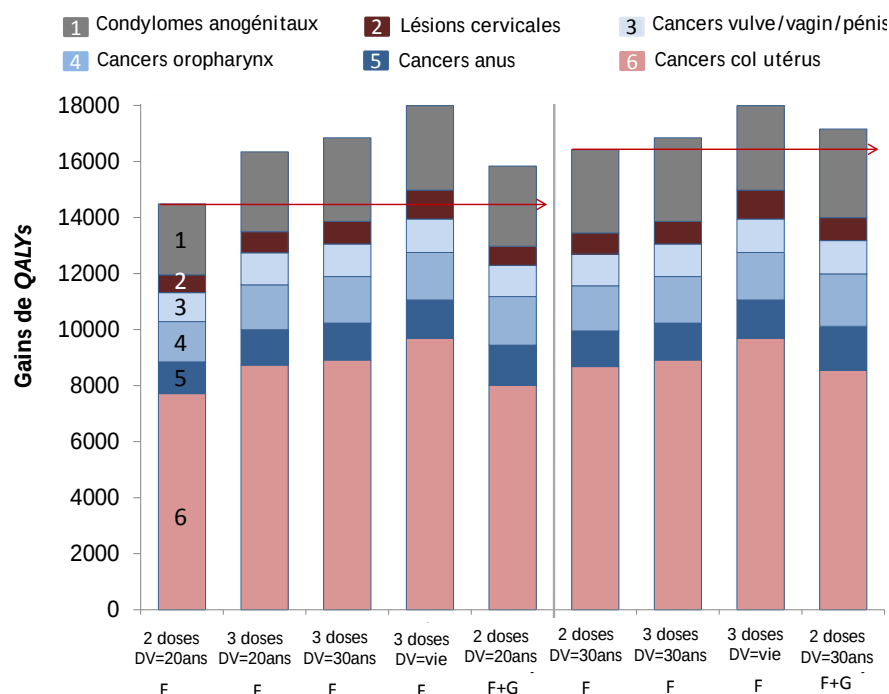


Figure 7 Gains en QALYs selon les différentes stratégies de vaccination (actualisé 3 %/année, population = 7 millions, horizon de temps = 70 ans)

DV : Durée du vaccin.

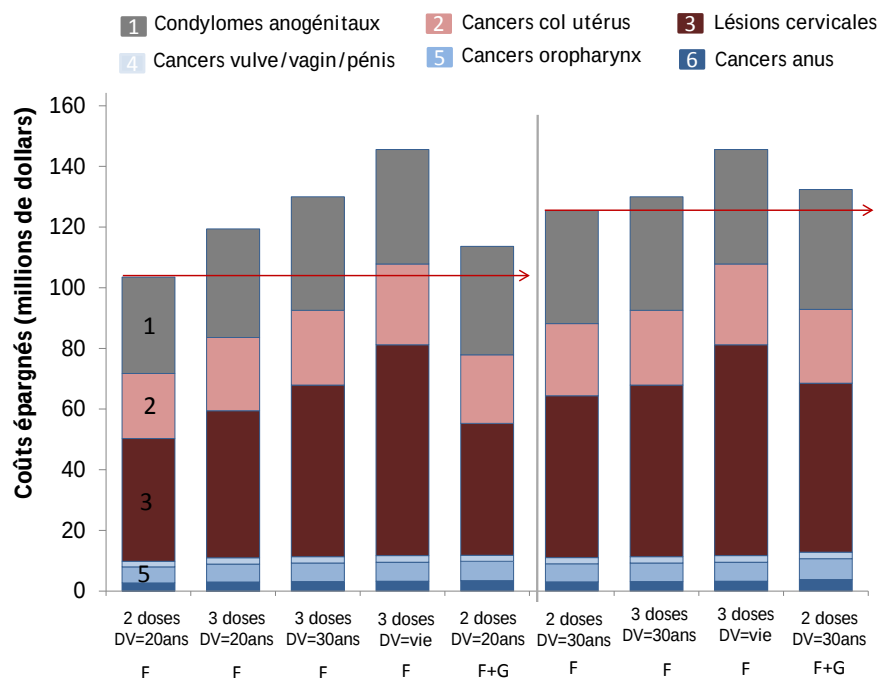


Figure 8 Coûts en soins de santé épargnés selon les différentes stratégies de vaccination (actualisé 3 %/année, population = 7 millions, horizon de temps = 70 ans)

DV : Durée du vaccin.

5.2.2.2 Coût-efficacité des différentes stratégies de vaccination

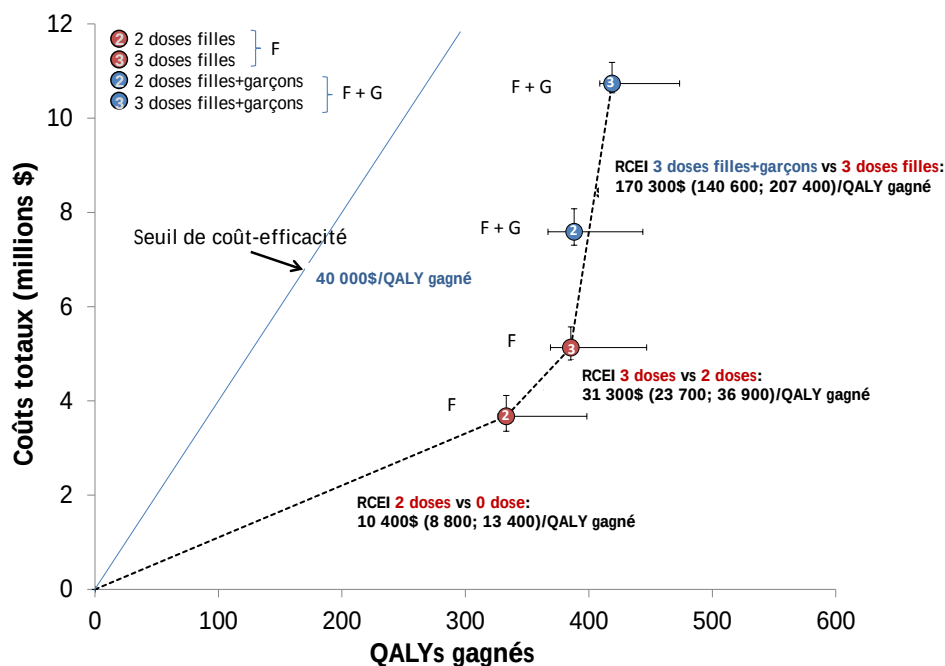
Les figures 9 a-f illustrent le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) des différentes stratégies de vaccination, prédit par HPV-ADVISE Québec, en assumant différentes durées de protection pour 2 ou 3 doses du vaccin. Les différentes stratégies sont indiquées par des cercles rouges (stratégies pour les filles seulement) ou bleus (stratégies pour les filles et garçons) et sont positionnées sur le graphique selon leur coût total (coûts du programme – coûts épargnés en soins de santé) et leurs gains en QALYs. Les chiffres à l'intérieur des cercles indiquent le nombre de doses. La valeur de la pente reliant deux stratégies représente le RCEI de passer d'une stratégie à l'autre. La pente de la ligne bleue représente le seuil de coût-efficacité de 40 000 \$/QALY gagné. Ainsi, les pentes reliant 2 stratégies qui sont inférieures à la pente de la ligne bleue représentent des stratégies coût-efficaces au seuil de 40 000 \$/QALY gagné.

Les figures 9 a-f indiquent que, selon toutes les hypothèses de durée de protection vaccinale, la vaccination des filles seulement à 2 doses constitue une stratégie hautement coût-efficace comparée à l'absence de vaccination (RCEI variant de 6400 \$/QALY gagné à 10 400 \$/QALY gagné selon la durée de protection conférée par 2 doses). L'ajout de la troisième dose s'avère également une stratégie coût-efficace comparée à une stratégie de vaccination à 2 doses des filles seulement, sauf lorsque l'on suppose que 2 doses du vaccin procureraient une protection de 30 ans et plus (figures 9 d-f). Dans ce cas, le RCEI de l'ajout de la troisième dose en comparaison avec une stratégie de vaccination des filles à 2 doses est supérieur à 39 500 \$/QALY gagné (durées de protection : 2 doses = 30 ans et à vie, 3 doses = à vie).

Les figures 9 a-f indiquent également que, dans la majorité des scénarios, la vaccination des filles et garçons (à 2 ou 3 doses) ne constitue pas une stratégie coût-efficace en comparaison avec la vaccination des filles à 3 doses (au coût actuel du vaccin). En effet, la vaccination des filles et garçons à deux doses est une stratégie dominée, c'est-à-dire qu'elle apporte des bénéfices inférieurs ou égaux à la vaccination des filles à 3 doses, mais à un coût beaucoup plus élevé. Le seul scénario où cette stratégie n'est pas dominée serait lorsque nous assumons une durée de protection à vie de 2 doses du vaccin (figure 9f). Selon cette hypothèse, la vaccination des filles à 2 doses occasionne des gains substantiels en termes de QALY et l'ajout de la troisième dose aux filles n'apporte aucun bénéfice supplémentaire. À ce moment, l'ajout de la vaccination des garçons à 2 doses pourrait permettre de réaliser des gains supplémentaires de QALY, mais à un coût très élevé. Ainsi, bien que cette stratégie ne soit pas dominée, son RCEI (121 500 \$/QALY gagné) demeure largement au-delà du seuil de 40 000 \$/QALY gagné. Quant à la vaccination des filles et garçons à 3 doses, elle apporte également des bénéfices supplémentaires en termes de QALYs dans tous les scénarios en comparaison avec la vaccination des filles seulement à 3 doses (figures 9 a-f), mais son coût très élevé engendre des RCEI (130 800 \$/QALY gagné - 170 300 \$/QALY gagné) qui se situent au-delà du seuil de coût-efficacité. Pour que les stratégies de vaccination des filles et garçons deviennent coût-efficaces, le prix du vaccin pour les garçons devrait être environ la moitié du coût pour les filles. Il est également important de noter que, même si le prix du vaccin diminue de façon égale pour les filles et les garçons, les stratégies impliquant la vaccination des garçons demeureront, dans la

majorité des scénarios, moins coût-efficaces que les stratégies de vaccination des filles seulement.

A) Durée de protection 2 doses = 20 ans, 3 doses = 20 ans



B) Durée de protection 2 doses = 20 ans, 3 doses = 30 ans

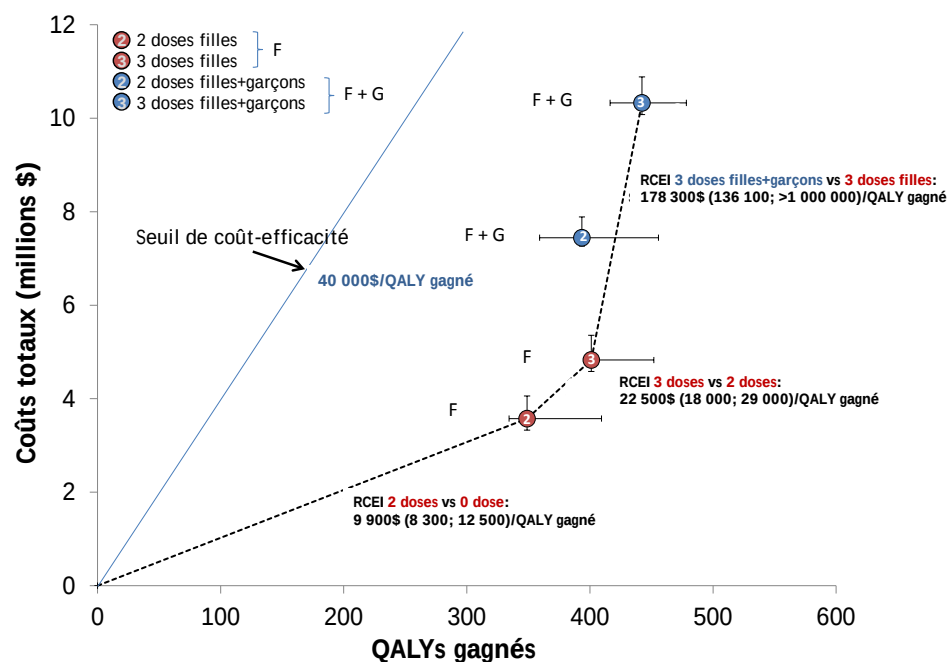
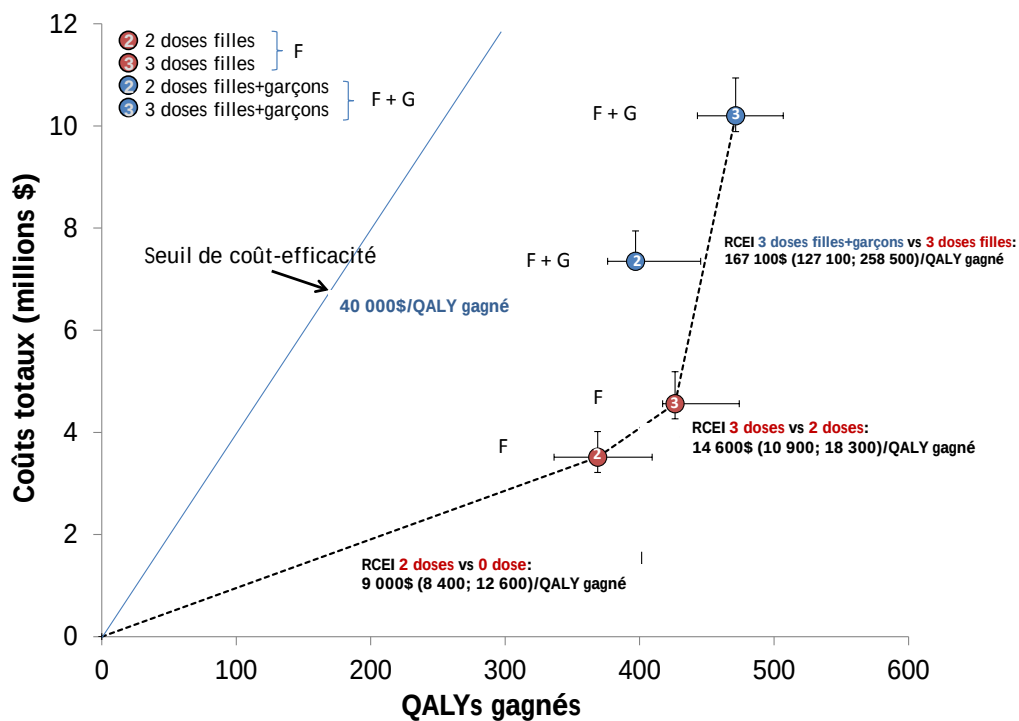


Figure 9 Coût-efficacité des stratégies de vaccination selon différentes durées de protection vaccinale (couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale contre les types vaccinaux = 95 %, actualisé 3 %/année)

C) Durée de protection 2 doses = 20 ans, 3 doses = à vie



D) Durée de protection 2 doses = 30 ans, 3 doses = 30 ans

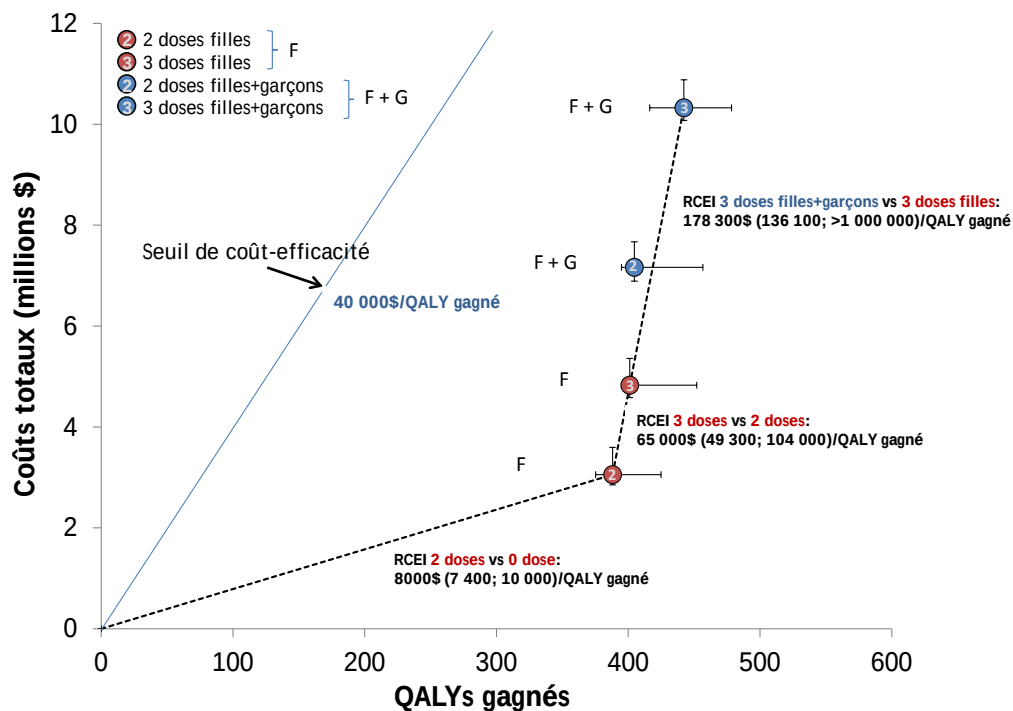
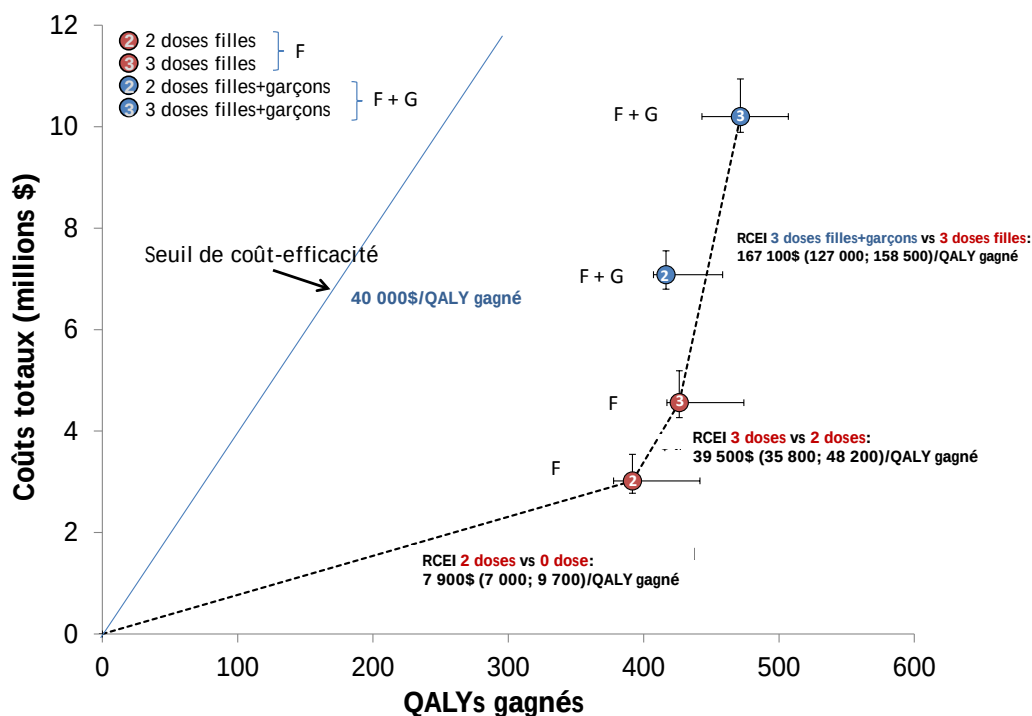


Figure 9 Coût-efficacité des stratégies de vaccination selon différentes durées de protection vaccinale (couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale contre les types vaccinaux = 95 %, actualisé 3 %/année) (suite)

E) Durée de protection 2 doses = 30 ans, 3 doses = à vie



F) Durée de protection 2 doses = à vie, 3 doses = à vie

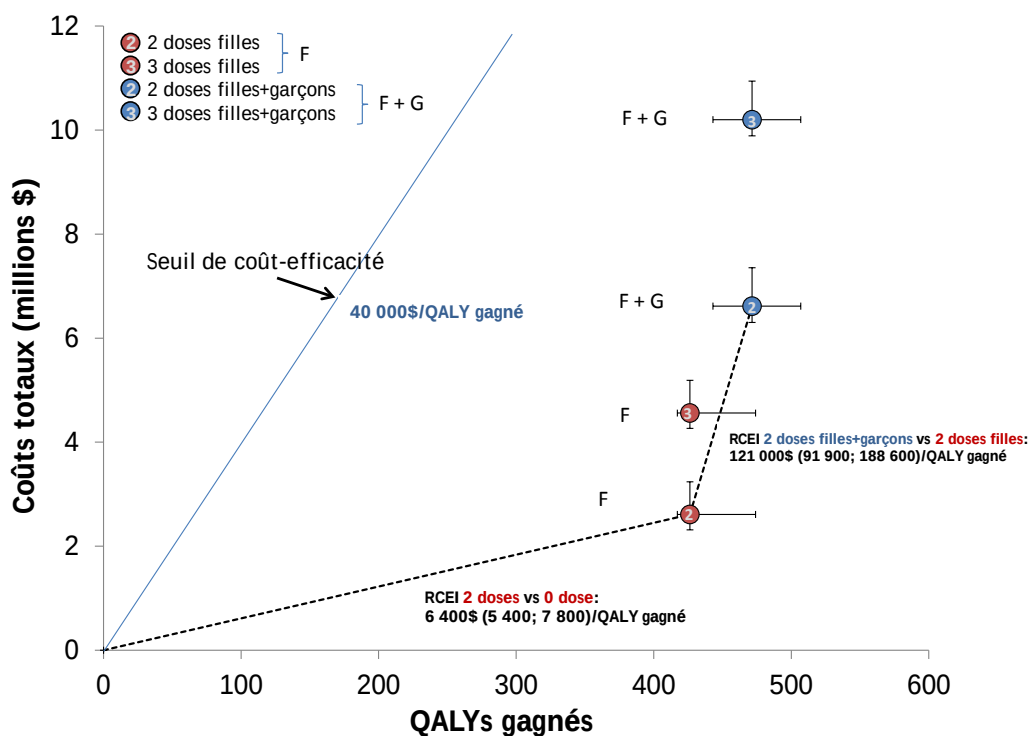


Figure 9 Coût-efficacité des stratégies de vaccination selon différentes durées de protection vaccinale (couverture vaccinale = 80 %, efficacité vaccinale contre les types vaccinaux = 95 %, actualisé 3 %/année) (suite)

Le tableau 8 présente un résumé des résultats de coût-efficacité pour chacune des stratégies évaluées et selon différentes hypothèses de durée de protection pour deux ou trois doses du vaccin. Les principaux résultats suggèrent que :

- 1- La vaccination des filles à deux doses est la stratégie la plus coût-efficace de toutes les stratégies examinées;
- 2- L'ajout de la troisième dose aux filles est une stratégie coût-efficace lorsque l'on fait l'hypothèse que la durée de protection de deux doses est inférieure à 30 ans;
- 3- La vaccination des filles et garçons à deux doses est généralement dominée par la vaccination des filles à trois doses, c'est-à-dire qu'elle n'apporte aucun ou très peu de bénéfices supplémentaires tout en étant plus coûteuse.

Tableau 8 Résumé des stratégies coût-efficaces au seuil de 40 000 \$/QALY gagné selon différentes durées de protection vaccinale

		2 doses				
3 doses			Durée du vaccin			
			10 ans	20 ans	30 ans	À vie
	Durée du vaccin	20 ans	2 doses 3 doses	2 doses 3 doses*		
		30 ans	2 doses 3 doses	2 doses 3 doses	2 doses	
		À vie	2 doses 3 doses	2 doses 3 doses	2 doses 3 doses*	2 doses

* Stratégies dont le RCEI est très près du seuil de coût-efficacité.

5.2.2.3 Analyses de sensibilité

En plus de varier la durée de protection du vaccin, nous avons également réalisé des analyses de sensibilité en faisant varier l'efficacité vaccinale de 2 doses, le moment du début du décompte de la durée de protection, le fardeau des maladies liées aux VPH, la proportion de HARSAH et le fardeau chez les HARSAH pour les stratégies dont le RCEI était près du ratio coût-efficacité. Le tableau 9 montre que les conclusions présentées au tableau 8 sont similaires lorsque l'on diminue l'efficacité vaccinale de 2 doses à 90 % (sous l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 3 doses de 95 %). Les conclusions du tableau 8 sont également similaires lorsque le décompte de la durée de protection débute immédiatement après la deuxième dose (et non 5 ans plus tard après la troisième dose), sauf lorsque nous assumons que la durée de protection de 2 et 3 doses est de 20 ans. Dans ce cas, l'ajout de la troisième dose ne procure aucun bénéfice supplémentaire puisque la durée de protection est la même avec 2 ou 3 doses et la troisième dose ne retarde pas le début de la perte de protection.

Tableau 9 **Résumé des stratégies coût-efficaces au seuil de 40 000 \$/QALY gagné selon différentes efficacités vaccinales**

		2 doses	
3 doses	Durée du vaccin	Efficacité vaccinale	
		90 %*	95 %
	20 ans	2 doses 3 doses	2 doses 3 doses
	30 ans	2 doses	2 doses
	À vie	2 doses	2 doses

* Efficacité vaccinale de 3 doses = 95 %.

Finalement, les analyses de sensibilité du tableau 10 indiquent que l'ajout de la troisième dose aux filles ne serait plus coût-efficace lorsque l'on assume un fardeau minimal des maladies liées aux VPH (tous les paramètres du fardeau sont simultanément mis à la valeur minimale identifiée dans la littérature). De plus, une stratégie de vaccination des filles et garçons à 2 doses serait coût-efficace si l'on fait l'hypothèse que la proportion de HARSAH est de 7 % et si le risque de toutes les maladies et cancers associés aux VPH est 17 fois plus élevé chez les HARSAH que chez les hommes hétérosexuels. Une stratégie de vaccination des filles et garçons à 2 doses pourrait également être coût-efficace en assumant une durée de protection à vie de 2 et 3 doses du vaccin et un coût du vaccin inférieur chez les garçons (40 \$, incluant les frais d'administration).

Tableau 10 Résumé des stratégies coût-efficaces au seuil de 40 000 \$/QALY gagné selon différentes hypothèses de fardeau de la maladie, de proportion de HARSAH et du coût du vaccin

Durée du vaccin 2 doses / 3 doses			
	20 / 20 ans	30 ans / À vie	À vie / À vie
Hypothèses de base	2 doses 3 doses*	2 doses 3 doses*	2 doses
Fardeau minimal de la maladie	2 doses 3 doses*	2 doses	2 doses
Fardeau maximal de la maladie	2 doses 3 doses	2 doses 3 doses	2 doses
% HARSAH = 7 %	2 doses 3 doses*	2 doses	2 doses
RR_{HARSAH} = 17	2 doses 3 doses*	2 doses	2 doses 2 doses Filles + Garçons*
% HARSAH = 7 % RR_{HARSAH} = 17	2 doses 2 doses Filles + Garçons*	2 doses 2 doses Filles + Garçons*	2 doses 2 doses Filles + Garçons*
Coût = 40 \$/dose	2 doses 3 doses	2 doses (économie [#]) 3 doses*	2 doses (économie [#]) 2 doses Filles + Garçons*

Fardeau maximal (minimal) : tous les paramètres fixés à leur valeur maximale (minimale).

Hypothèse de base : 3 % HARSAH, RR_{HARSAH} condylomes génitaux et autres cancers associés aux VPH = 3, RR_{HARSAH} cancer anal = 17[71].

* Ratio coût-efficacité près du seuil de 40 000 \$/QALY gagné.

Scénarios pour lesquelles nous aurions une économie d'argent (les coûts épargnés grâce à l'intervention seraient supérieurs aux coûts de la vaccination).

5.3 CONCLUSION DE LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE

À notre connaissance, cette étude est la première à examiner l'efficacité populationnelle et le ratio coût-efficacité de la vaccination contre les VPH à deux doses. Pour cette raison, il est impossible pour le moment de comparer nos résultats. De plus, contrairement aux autres études ayant précédemment évalué le ratio coût-efficacité de différentes stratégies de vaccination contre les VPH, la présente analyse inclut tous les cancers associés aux VPH ainsi que le fardeau chez les HARSAH. Cependant, les prédictions du modèle demeurent soumises aux limites imposées par le manque de données épidémiologiques (ex. sur l'efficacité vaccinale de deux ou trois doses du vaccin à long terme, la protection croisée chez les garçons, la participation future de la population aux activités de dépistage, l'immunogénicité de deux doses du vaccin chez les garçons et la couverture vaccinale chez les garçons) et par l'incertitude que les données existantes comportent. Pour cette raison, nous avons effectué un large éventail d'analyses de sensibilité qui ont montré que les conclusions étaient robustes sous différentes hypothèses. De plus, certaines hypothèses relatives à la vaccination des garçons (ex. même couverture vaccinale que les filles alors que des données suggèrent que celle-ci pourrait être moindre chez les garçons[73-74]) tendent à surestimer l'impact réel que pourrait apporter la vaccination des garçons. Ainsi, au prix actuel du vaccin et même dans un scénario qui surestime possiblement l'impact de la

vaccination des garçons, l'ajout de la vaccination des garçons ne représente pas une stratégie désirable au niveau économique en comparaison avec la vaccination des filles seulement.

6 ACCEPTABILITÉ ET FAISABILITÉ

La couverture vaccinale reste inconnue pour le calendrier allongé (0, 6, 60 mois), puisque les premières filles à recevoir les deux doses de vaccin en 4^e année de primaire arriveront en 3^e secondaire à l'automne 2013. La couverture vaccinale du programme de rattrapage avec trois doses de vaccin contre les VPH en 3^e secondaire est semblable à celle qui est obtenue en 4^e année, pouvant donner une indication que l'acceptabilité d'une dose en 3^e secondaire devrait être aussi bonne que ce qui est observé présentement avec trois doses[75-76].

La couverture vaccinale pour l'ensemble du Québec chez les filles de 4^e année (deux doses) a été estimée à 81 %, 76 % et 78 %, respectivement en 2008-2009, 2009-2010 et 2010-2011. À l'échelle des régions, la couverture vaccinale a varié entre 66 % et 93 % au primaire en 2010-2011[65].

À une efficacité similaire, un calendrier comportant moins de doses a généralement un potentiel d'acceptabilité plus grand par la population et les vaccinateurs[77-78].

L'acceptabilité des professionnels de la santé n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude spécifique sur ce sujet et pourrait être potentiellement négative, puisque le calendrier promu depuis 2007 est le calendrier allongé avec ses avantages comparativement au calendrier homologué (0, 2, 6 mois). N'ayant pas de représentant de l'Association des gynécologues et obstétriciens du Québec (AOGQ) au sein du CIQ, l'exécutif de l'AOGQ a été rencontré en février 2013. Après avoir pris connaissance des données disponibles, les membres de l'exécutif ont reconnu qu'il y avait des avantages et des inconvénients aux deux scénarios et qu'ils jugeaient acceptables les deux calendriers proposés. Ils ont rappelé également leur appui à une vaccination des garçons pré-adolescents et étaient sensibles au fait que le calendrier à deux doses pourrait favoriser davantage son introduction.

Quant à la faisabilité, les couvertures vaccinales obtenues depuis 2008 en 4^e année du primaire (deux doses espacées de 6 mois) et en 3^e secondaire (pour trois doses et non une seule dose) montrent qu'il s'agit de deux stratégies envisageables. De plus, certaines filles, non vaccinées en 4^e année, pourraient vouloir recevoir l'ensemble de la vaccination en 3^e secondaire.

Si la 3^e dose du vaccin contre les VPH était administrée, il y aurait à partir de l'année 2013-2014 3 vaccins recommandés (dcaT, méningocoque C et VPH) en 3^e secondaire. Cela pourrait poser un défi, car des données indiquent une moins bonne acceptabilité lorsque 3 injections doivent être administrées lors d'une même visite[79].

7 CAPACITÉ D'ÉVALUATION

Au Canada, deux études d'efficacité de la vaccination, lorsque cette dernière est débutée à la pré-adolescence, ont été mises en place pour évaluer les deux calendriers discutés dans le présent document (annexes A et B).

Le devis d'évaluation mis en place pour la vaccination contre les VPH se poursuivra, peu importe le calendrier retenu[80]. Des projets pour compléter ce devis d'évaluation sont proposés à la dernière section du présent avis.

8 ENJEUX ÉTHIQUES

L'administration d'une 3^e dose du vaccin qui s'avérerait non utile pourrait soulever des considérations éthiques importantes. Un des principes de base est de ne donner que les doses de vaccin qui sont nécessaires à l'obtention d'une efficacité jugée acceptable à l'échelle de la population (ex. une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque chez les nourrissons).

Par contre, si le calendrier à deux doses était moins efficace à long terme, d'autres considérations éthiques importantes pourraient être soulevées. Si c'était le cas, les projets d'évaluation et les études en cours aideront à évaluer la nécessité d'une dose additionnelle du vaccin avant que les femmes soient à risque élevé pour les maladies cancéreuses évitables par les vaccins contre les VPH. Les activités de dépistage contre le cancer du col de l'utérus restent en place et agissent en complémentarité avec la vaccination. Par contre, de telles activités de dépistage ne sont pas disponibles pour les autres maladies liées aux VPH.

Si une 3^e dose s'avère nécessaire, les femmes ayant reçu deux doses de vaccin quadrivalent pourraient profiter d'une dose des vaccins de deuxième génération (ex. nonavalent) couvrant une proportion plus importante de types de VPH et possiblement davantage de maladies reliées aux VPH. Par contre, une vaccination à un âge plus avancé pourrait être moins efficace et il peut être plus difficile, en dehors du milieu scolaire, de réussir à offrir cette vaccination à l'ensemble des personnes visées.

Si l'efficacité du vaccin nonavalent actuellement à l'étude est aussi élevée que celle observée avec le quadrivalent tout en couvrant davantage de types, il pourrait être avantageux de retarder l'administration d'une 3^e dose (si requise) pour être en mesure d'utiliser ce vaccin ultérieurement. Nous ne connaissons pas le moment où ce produit sera homologué.

L'expérience récente avec les nouveaux vaccins (ex. pneumocoque, méningocoque, hépatite A, hépatite B) montre que des ajustements ont été nécessaires aux calendriers recommandés initialement par les manufacturiers. Plus spécifiquement, quelques années après l'implantation de certains programmes, le nombre de doses initialement recommandées par le manufacturier a été réduit de une ou deux doses.

À noter aussi qu'une immunité de groupe importante a été rapportée dans des régions avec des couvertures vaccinales similaires à celle du Québec[81-84]. Ces données soutiennent l'idée que le risque des infections aux VPH au niveau populationnel devrait être considérablement diminué, même dans certaines sous-populations non vaccinées.

9 CONSIDÉRATIONS LÉGALES, POLITIQUES ET CONFORMITÉ DES PROGRAMMES

Le calendrier allongé (0, 6, 60 mois) ne constitue pas réellement une dérogation à la monographie qui propose également un calendrier à 3 doses, mais administrées à l'intérieur d'un intervalle de 6 mois (0, 2, 6 mois). Le principe de ne pas recommencer un calendrier de vaccination dont les intervalles ont été allongés est bien accepté en vaccinologie[14].

Quant au calendrier à 2 doses espacées de 6 mois, il est clair que présentement, il diffère du calendrier homologué. Cependant, plusieurs autres vaccins homologués dans les dernières années pour une utilisation à 3-4 doses sont présentement utilisés à 1-2 doses. Par exemple : l'hépatite A 1 dose (recommandé par l'OMS; 2012)[85] versus 3 doses conformément à l'homologation initiale; pneumocoque 2 + 1 doses versus 3 + 1 doses; méningocoque 1 dose versus 3-4 doses; hépatite B 2 doses versus 3-4 doses.

Le calendrier allongé a déjà été discuté et approuvé par plusieurs associations professionnelles au niveau provincial, canadien et international. Actuellement, les considérations politiques potentiellement reliées à cette stratégie semblent limitées.

Du point de vue sociétal, l'utilisation d'un calendrier à deux doses représente la stratégie la moins coûteuse et la moins invasive pour le milieu scolaire et pour les personnes vaccinées. L'utilisation du calendrier à deux doses diminuerait considérablement le coût du programme. Cet argent pourrait être utilisé pour l'élargissement des groupes de la population à vacciner contre les VPH ou pour le financement de nouveaux programmes de vaccination. Le lobbying politique de la part des manufacturiers du vaccin pourrait être important si moins de doses sont achetées. Cependant, ce sont principalement les données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité pour l'utilisation de ce calendrier chez les jeunes filles de 9-11 ans qui devraient guider davantage les décisions que les influences politiques. Si le calendrier allongé est retenu, il faudra être en mesure de bien expliquer pourquoi des sommes importantes d'argent public sont dépensées pour l'administration d'une dose de vaccin dont la nécessité n'a pas été démontrée pour la protection clinique.

Quant au volet portant sur la conformité des programmes, au moins deux autres régions du monde (la Colombie-Britannique et le Mexique)[15-16] utilisent un calendrier à deux doses espacées de six mois avec la possibilité de reconsidérer la nécessité de la 3^e dose du vaccin.

Le calendrier à deux doses, quant à lui, a été recommandé par le comité d'experts en immunisation en Suisse[17-18].

Récemment, le comité d'experts du Chili a recommandé l'utilisation d'un calendrier à deux doses si le vaccin bivalent est utilisé ou à trois doses si le vaccin quadrivalent est administré (avec la possibilité d'administrer une troisième dose ultérieurement)[86].

10 CONCLUSION

En 2007, le CIQ a rédigé un premier avis sur la vaccination contre les VPH et formulé certaines recommandations. Entre autres, le CIQ recommandait, pour les filles débutant leur vaccination dans le programme scolaire de routine en 4^e année du primaire, l'utilisation d'un calendrier allongé (0, 6, 60 mois) en mentionnant que « la 3^e dose devrait être administrée... si cela s'avérait nécessaire ».

À la suite de cette recommandation du CIQ, un programme de vaccination contre les VPH a été mis en œuvre au Québec en 2008. La première cohorte de jeunes filles vaccinées en 4^e année du primaire arrive au mois 60 du calendrier vaccinal allongé (en 3^e secondaire) en septembre 2013 et le CIQ a dû se pencher sur la pertinence de cette 3^e dose au calendrier vaccinal.

Les mécanismes exacts par lesquels l'immunité post-vaccinale assure une protection contre l'infection et les pathologies pouvant s'en suivre ne sont pas encore tous bien élucidés. Toutes les extensions aux indications des vaccins VPH en dehors des groupes étudiés dans les essais cliniques de phase III (efficacité) ont été faites sur la base de la comparaison des niveaux d'anticorps sériques (*bridging studies*). Avec un recul de près de 10 ans, les études d'efficacité vaccinale, disponibles principalement chez les femmes vaccinées à l'âge de 16-24 ans, démontrent un maintien de la protection malgré que chez un certain nombre, les anticorps sériques soient descendus à des niveaux très bas ou même en dessous du seuil de détection des tests disponibles.

Nous disposons maintenant de données montrant que deux doses de vaccin VPH administrées à la pré-adolescence avec un espacement de six mois entraînent une réponse immunitaire similaire et la plupart du temps supérieure à celle observée avec trois doses administrées suivant les calendriers homologués à un âge plus avancé (16-24 ans). Après la première dose, les filles vaccinées à 9-10 ans développent des anticorps et une forte réponse anamnétique est observée après la deuxième dose, administrée six mois après la première. Ces résultats indiquent que la première dose induit une réponse de type *priming*.

De plus, trois ans après une primo-vaccination à l'âge de 9-13 ans, les niveaux d'anticorps obtenus après deux doses (0, 6 mois) sont similaires à ceux mesurés après trois doses (0, 2, 6 mois) pour les types des VPH 16 et 11 et légèrement inférieurs pour les types 6 et 18, mais demeurent supérieurs aux titres observés chez les personnes âgées de 16 à 23 ans et vaccinées avec trois doses. Dans tous les cas, les titres d'anticorps se stabilisent après la diminution rapide observée dans les mois suivant la primo-vaccination et la mémoire immunitaire est conservée. Les filles vaccinées à l'âge de 9-13 ans avec deux doses administrées à un intervalle de six mois conservent donc des titres d'anticorps à des niveaux stables et supérieurs à ceux mesurés chez des femmes plus âgées, vaccinées avec trois doses et pour lesquelles on a pu démontrer l'absence de lésions cervicales associées aux types de VPH inclus dans le vaccin (la mesure acceptée pour démontrer l'effet protecteur).

Dans un tel contexte, l'utilité d'une 3^e dose du vaccin contre les VPH d'un calendrier allongé comme il avait été initialement prévu a été remise en question. Un des principes de base des calendriers de vaccination offerts au Québec est d'offrir un haut niveau de protection en

évitant de donner des doses de vaccin dont l'utilité est jugée faible. Nous pouvons maintenant postuler qu'une vaccination avec deux doses espacées de six mois assurera une protection de longue durée qui s'étendra durant la période d'activité sexuelle la plus active, moment où le risque d'acquisition des VPH est particulièrement élevé. Par ailleurs, des études australiennes démontrent que déjà quelques années après le début du programme de vaccination contre les VPH chez les jeunes filles et les femmes (vaccination offerte gratuitement jusqu'à l'âge de 26 ans, lors des deux premières années du programme, puis jusqu'à l'âge de 18 ans), une immunité de groupe s'est installée et a pour effet de protéger de manière progressive la grande majorité des garçons et des filles vaccinés et non vaccinés. Les niveaux de couverture vaccinale obtenus au Québec où la vaccination de routine et de rattrapage contre les VPH est offerte gratuitement jusqu'à l'âge de 18 ans depuis 2008 contribuent à créer une telle immunité de groupe. Si une minorité des personnes vaccinées devait perdre son immunité au fil des ans, elle resterait encore indirectement protégée du fait de la rareté des expositions aux virus. De plus, les activités de dépistage du cancer du col utérin ajoutent un filet de sécurité, du moins, pour la prévention de ce problème de santé.

Les prédictions des modèles de simulation portant sur les impacts à long terme de différents calendriers de vaccination contre les VPH indiquent qu'une troisième dose ne serait vraiment bénéfique que dans des scénarios prévoyant de courtes durées de protection (c'est-à-dire moins de 20 ans) ou s'il existait un important écart dans la durée de la protection entre deux ou trois doses (c'est-à-dire 20 ans contre protection à vie). Dans tous les scénarios prévoyant une longue durée de protection avec deux doses à l'âge de 9 ans (20 ans ou plus), l'ajout d'une troisième dose à 14 ans n'apporterait qu'un faible bénéfice théorique.

Un autre élément à considérer est le coût. Au coût actuel du vaccin obtenu dans le cadre du programme public, il en coûterait environ trois millions de dollars par an pour offrir une dose de rappel en troisième secondaire aux filles québécoises. Les simulations économiques nous indiquent qu'un programme comportant deux doses procure des ratios coût-efficacité plus favorables qu'un programme comportant trois doses, même lorsque les durées de protection supposées sont différentes. Si la durée de protection conférée par deux doses de vaccin administrées à l'âge de 9-10 ans est de l'ordre de 30 ans ou plus, le passage à un calendrier à trois doses n'est pas coût-efficace et s'éloigne du seuil de 40 000 \$ par QALY qui a été utilisé dans le modèle économique.

Le CIQ constate aussi qu'avec près de 80 % des filles vaccinées contre les VPH et l'impact indirect sur la prévention des VPH chez les garçons, le programme de vaccination actuel des jeunes filles apparaît très efficient (< 15 000 \$ par QALY). Par contre, au coût actuel du vaccin, l'ajout d'une offre de vaccination à l'ensemble des garçons pré-adolescents pourrait produire des bénéfices, mais selon les analyses économiques réalisées au Québec et ailleurs, ces gains santé ne seraient pas à la hauteur des coûts supplémentaires consentis, à l'échelle de la population, même avec un calendrier à deux doses. Au coût actuel du vaccin, l'implantation d'un programme gratuit de vaccination de tous les garçons pourrait être justifiée par des considérations politiques ou d'équité, principalement envers les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH). La faisabilité, l'efficacité et l'efficience d'une approche « ciblée » qui viserait à offrir la vaccination aux jeunes hommes qui ont ou auront des relations sexuelles avec d'autres hommes à un moment où le vaccin

est le plus efficace, soit avant les relations sexuelles, restent à démontrer. Pour la protection des hommes qui auront des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), une offre de vaccination à tous les jeunes garçons pré-adolescents semble être l'approche à privilégier.

Dans la plupart des pays et des autres provinces canadiennes, des calendriers comportant trois doses de vaccin contre les VPH ont été implantés. La Suisse a retenu un calendrier à deux doses et, advenant une décision similaire, le Québec ne serait pas le premier à préconiser une telle stratégie basée sur des données scientifiques.

Dans le contexte d'un maintien d'une dose de rappel de vaccin dcaT et de l'introduction d'une dose de rappel de vaccin méningococcique conjugué en troisième année du secondaire, on peut anticiper des impacts négatifs sur l'acceptabilité et les taux de couverture vaccinale si une troisième injection (VPH) était administrée en une seule séance aux filles de 14 ans.

11 RECOMMANDATIONS

Après avoir évalué les données scientifiques disponibles et consulté des experts, les membres du CIQ se sont ralliés par consensus à la recommandation de ne pas offrir de dose de rappel en troisième année du secondaire aux filles vaccinées avec deux doses en quatrième année du primaire.

Cette recommandation est conditionnelle à la mise en place et à la poursuite de mécanismes efficaces pour étudier l'évolution de l'épidémiologie des VPH et détecter rapidement tout signal pouvant remettre en question le bien-fondé de cette décision. Les principales mesures à mettre en place sont les suivantes :

- 1 Le maintien d'une vigie scientifique portant sur les résultats des calendriers alternatifs de vaccination contre les VPH, particulièrement ceux comportant deux doses. Il est présentement impossible d'exclure la nécessité éventuelle d'une dose de rappel plus tard dans la vie, qu'un calendrier initial avec deux ou trois doses soit utilisé.
- 2 Le suivi des niveaux d'anticorps chez les premières cohortes de filles vaccinées avec deux doses à 9 ans en comparant celles ayant reçu une dose de rappel à celles qui n'en auraient pas reçu. Concrètement, la poursuite de l'étude Twinrix-Gardasil (section 3.3.3) débutée en 2008 (en réalisant la mesure d'anticorps, 5, 7 et 10 ans après le début de la vaccination) et la mise en place de l'essai randomisé nommé ICI-VPH (annexe A), avec l'ajout de deux moments supplémentaires pour la mesure d'anticorps (7 et 13 ans après le début de la vaccination) seraient souhaitables. Les premiers résultats, obtenus 60 mois après le début de la vaccination, pourraient permettre de faire une comparaison rapide de type *bridging study* entre les résultats observés chez les filles vaccinées avec deux doses (0, 6 mois) du vaccin à l'âge de 9-10 ans et qui participeront à l'étude ICI-VPH et ceux observés chez les filles du même âge ayant reçu trois doses (0, 6, 42 mois) dans le cadre de l'étude Twinrix-Gardasil. Le cas échéant, des ajustements pourraient être apportés au calendrier de vaccination, si jugé nécessaire.
- 3 La mesure de l'efficacité comparative des deux calendriers (0, 6 mois et 0, 6, 60 mois) par la mise en place et la poursuite pour plusieurs années de l'étude ICI-VPH qui mesurera les infections persistantes aux VPH chez les filles ayant reçu l'un ou l'autre des deux calendriers (annexe A).
- 4 Le suivi de la prévalence de l'infection aux VPH chez des cohortes successives (par des études transversales) de jeunes femmes n'ayant pas été vaccinées, ayant reçu trois doses lors du rattrapage, ayant reçu trois doses en 3^e secondaire ou ayant reçu deux doses en 4^e année du primaire, apparaît également important. Une étude en démarrage permettra de réaliser une première mesure et sa répétition dans le temps sera essentielle[87] (annexe C).
- 5 Le suivi dans le temps des types de VPH détectés dans les précurseurs et les cancers du col apparaît un autre volet important à évaluer. Il pourrait être réalisé via les zones de démonstration mises en place en 2008 dans les régions de l'Estrie et de la Capitale-Nationale. Les types de VPH identifiés dans les cancers survenus dans ces régions de 2006-2009 représentent une ligne de base obtenue à l'ère pré-vaccination. La répétition dans le temps de ces mesures sera utile pour suivre l'évolution des types de VPH

retrouvés dans les cancers au fur et à mesure que les cohortes de filles vaccinées avanceront en âge.

- 6 L'inclusion prochaine des précurseurs des cancers du col dans le registre du cancer permettra également de suivre dans le temps la fréquence de ces lésions.
- 7 La mesure et le suivi dans le temps de l'incidence des lésions observées aux tests de dépistage, aux examens diagnostiques et de suivi représenteraient un autre élément pour l'évaluation. Par contre, la mise en place des zones de démonstration au Québec a montré la complexité et la difficulté (collecte manuelle, dénominateurs imprécis, impossibilité de savoir combien de femmes des zones de démonstrations vont à l'extérieur de la région pour les services, difficulté à suivre la trajectoire de soins, car différents identifiants dans différents centres, etc.) de recueillir des informations fiables sur les activités de dépistage, de diagnostic et de suivi des tests, effectuées en l'absence d'un registre provincial, afin de mesurer l'incidence des précurseurs du cancer[88].

Les données de vaccination réalisée en milieu scolaire sont colligées dans les systèmes locaux des CSSS (I-CLSC) ou dans les fichiers régionaux (VAXIN et LOGIVAC) permettant l'identification des personnes vaccinées (et du nombre de doses reçues). La loi encadrant la mise en place du registre provincial de vaccination prévoit la récupération de l'ensemble des données vaccinales historiques contenues dans les différents fichiers de vaccination locaux ou régionaux. Ainsi, les données relatives aux filles vaccinées depuis l'introduction du programme en 2008 seront versées dans ce registre, ce qui en facilitera le suivi.

Il faut également poursuivre les efforts pour atteindre et maintenir des couvertures vaccinales à la hauteur des objectifs provinciaux (90 % en 4^e année du primaire). Une attention particulière doit être apportée à la vérification du statut vaccinal en 3^e secondaire et à l'offre, idéalement dans le milieu scolaire, de la vaccination contre les VPH à toutes les filles qui n'auraient pas de preuves de vaccination.

À court terme, il faudra planifier un plan de communication pour bien expliquer aux différents groupes impliqués et intéressés par le programme de vaccination contre les VPH au Québec, les raisons justifiant la recommandation de ne pas administrer la 3^e dose du calendrier allongé initialement prévue. Il sera également important de rappeler que cette recommandation ne s'applique qu'à la vaccination des pré-adolescents et que le calendrier comportant trois doses (0, 2, 6 mois) doit être offert aux autres groupes d'âge.

Les membres du CIQ tiennent également à rappeler que les vaccins contre les VPH ne protègent pas contre tous les types de VPH et ils recommandent que les activités de dépistage du cancer du col utérin se poursuivent pour toutes les femmes, vaccinées ou non. De plus, la vaccination contre les VPH ne protégeant pas contre toutes les infections transmissibles sexuellement, l'adoption et le maintien de comportements sexuels sécuritaires sont recommandés pour toutes les personnes, peu importe leur statut vaccinal contre les VPH.

RÉFÉRENCES

- 1 Comité sur l'immunisation du Québec. Avis de l'Institut national de santé publique du Québec : Les vaccins contre le virus du papillome humain. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2008, 15 p.
- 2 Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., Andrade, R. P., Ault, K. A., Giuliano, A. R., *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271-8.
- 3 Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C., Moscicki, A. B., Romanowski, B., Roteli-Martins, C. M., *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367(9518):1247-55.
- 4 Dobson, S., Dawar, M., Scheifele, D., Kollmann, T., McNeil, S., Halperin, S., *et al.* Are two doses of HPV vaccine adequate in girls? Oral presentation. 25th International Papillomavirus Conference. Malmo, Sweden, May 8-14, 2009.
- 5 Block, S. L., Nolan, T., Sattler, C., Barr, E., Giacoletti, K. E., Marchant, C. D., *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006;118(5):2135-45.
- 6 Einstein, M. H., Baron, M., Levin, M. J., Chatterjee, A., Edwards, R. P., Zepp, F., *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):705-19.
- 7 Dobson, S. R. M., McNeil, S., Dionne, M., Dawar, M., Ogilvie, G., Krajden, M., *et al.* Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women. *JAMA.* 2013;309(17):1793-1803.
- 8 Plotkin, S. A., Orenstein, W. A. (2004). *Vaccines.* 4th Ed., Philadelphia, Saunders, p. 319.
- 9 Jackson, Y., Chappuis, F., Mezger, N., Kanappa, K., Loutan, L. High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers. *Vaccine.* 2007;25(17):3482-4.
- 10 Gilca, V., Dionne, M., Boulianne, N., Murphy, D., De Serres, G. Long-term immunogenicity of two pediatric doses of combined hepatitis A and B or monovalent hepatitis B vaccine in 8 to 10-year-old children and the effect of a challenge dose given seven years later. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(10):916-8.
- 11 Duval, B., Gilca, V., Boulianne, N., De Wals, P., Masse, R., Trudeau, G., *et al.* Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(3):213-8.

- 12 Duval, B., Gilca, V., Boulianne, N., De Wals, P., Trudeau, G., Massé, R., *et al.* HBs Antibody kinetics five years after booster vaccination with Engerix B. Poster presentation. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy Medical Conference (ICAAC). Mc Cormick Place, Chicago, Illinois, September 17-20, 2007.
- 13 Olsson, S. E., Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., Andrade, R. P., Malm, C., *et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007;25(26):4931-9.
- 14 Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Offit, P. A. (2012). *Vaccines*. Sixth Edition, In Stanley, A., Plotkin and Walter A. Orenstein, Philadelphia, Saunders Elsevier, 1550 p.
- 15 Health Care Professional. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Extended Schedule for Girls between the ages of 9-13 years [On line] http://immunizebc.ca/sites/default/files/docs/HPVprofessionalQA_Jan2011_final.pdf (accessed January 3, 2013).
- 16 Johnson, T. Mexico orders HPV vaccinations for all 5th-grade girls, saying it will end threat of cervical cancer [On line]. <http://www.mcclatchydc.com/2012/10/03/170473/mexico-orders-hpv-vaccinations.html> (accessed April 4, 2013).
- 17 Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), Office fédéral de la santé publique (OFSP). Vaccination contre les VPH : passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans. *Maladies transmissibles*. 2012;Bulletin 6:106-110.
- 18 Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2012 - Directives et recommandations. 2012;p. 1.
- 19 Erickson, L. J., De Wals, P., Farand, L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005;23(19):2470-6.
- 20 Comité sur l'immunisation du Québec, Comité scientifique *ad hoc* VPH. La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2012, 148 p.
- 21 Saah, A. Long-term extension study of Gardasil in adolescents; results through month 96. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 22 Nygard, M., Saah, A., Munk, C., Tryggvadóttir, L., Enerly, E., Hortlund, M., *et al.* A long-term follow-up study of the immunogenicity of the quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in Scandinavia and Iceland. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 23 Joura, E. A., Kjaer, S. K., Wheeler, C. M., Sigurdsson, K., Iversen, O. E., Hernandez-Avila, M., *et al.* HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2008;26(52):6844-51.

- 24 Krüger Kjaer, S., Baldur-Felskov, B., Munk, C., Dehlendorff, C. Risk of cervical lesions after vaccination against HPV - Nationwide follow-up of vaccinated and nonvaccinated women in Denmark. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 25 Sparen, P., Leval, A., Herweijer, E., Ploner, A., Eloranta, S., Fridman Simard, J., *et al.* Condyloma protection of quadrivalent HPV-vaccine: population cohort analysis of dose effectiveness. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 26 Mahmud, S. M., Kliwer, E. V., Demers, A. A., Lambert, P., Templeton, K., Harrison, M., *et al.* Quadrivalent HPV vaccination and the incidence of cervical dysplasia in Manitoba, Canada. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 27 Kruger Kjaer, S., Blomberg, M., Munk, C., Dehlendorff, C. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against HPV – Nationwide followup of vaccinated and non-vaccinated women in Denmark. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 28 Kreimer, A. R., Rodriguez, A. C., 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. 2011;103(19):1444-51.
- 29 World Health Organisation. WHO HPV LabNet [On line]. [http://www.who.int/biologicals/areas/human_papillomavirus/WHO HPV LabNet/en/#](http://www.who.int/biologicals/areas/human_papillomavirus/WHO_HP_V_LabNet/en/#) (Accessed May 13, 2013).
- 30 Krajden, M., Karunakaran, K., So, S., Palefsky, J. M., Sharma, R., Cook, D., *et al.* Prevalence of human papillomavirus 16 and 18 neutralizing antibodies in prenatal women in British Columbia. Clin Vaccine Immunol. 2009;16(12):1840-3.
- 31 Krajden, M., Dobson, S., Cook, D., Chow, R., Yu, A., McNeil, S., *et al.* Does Merck Clia Accurately detect HPV-18 antibodies in vaccinated subjects? Oral presentation. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin, Germany, September 17-22, 2011.
- 32 WHO. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84(15):118-31.
- 33 Breitburd, F., Kirnbauer, R., Hubbert, N. L., Nonnenmacher, B., Trin-Dinh-Desmarquet, C., Orth, G., *et al.* Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. J Virol. 1995;69(6):3959-63.
- 34 Suzich, J. A., Ghim, S. J., Palmer-Hill, F. J., White, W. I., Tamura, J. K., Bell, J. A., *et al.* Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(25):11553-7.

- 35 Viscidi, R. P., Schiffman, M., Hildesheim, A., Herrero, R., Castle, P. E., Bratti, M. C., *et al.* Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(2):324-7.
- 36 Stanley, M. A. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res.* 2009;130(3):266-76.
- 37 Pagliusi, S. R., Dillner, J., Pawlita, M., Quint, W. G., Wheeler, C. M., Ferguson, M. Chapter 23: International Standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays--an update. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/193-200.
- 38 Stanley, M. Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1 Suppl):S2-7.
- 39 GlaxoSmithKline. CERVARIX - Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted). Québec: GlaxoSmithKline, 2011, 52 p.
- 40 De Carvalho, N., Teixeira, J., Roteli-Martins, C. M., Naud, P., De Borja, P., Zahaf, T., *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine.* 2010;28(38):6247-55.
- 41 Frazer, I. H. Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1 Suppl):S8-11.
- 42 Weinberg, A., Song, L. Y., Saah, A., Brown, M., Moscicki, A. B., Meyer, W. A., 3rd, *et al.* Humoral, mucosal and cell-mediated immunity against vaccine and non-vaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis.* 2012;206(8):1309-18.
- 43 Ma, B., Roden, R., Wu, T. C. Current status of human papillomavirus vaccines. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(7):481-3.
- 44 Garcia-Sicilia, J., Schwarz, T. F., Carmona, A., Peters, K., Malkin, J. E., Tran, P. M., *et al.* Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *J Adolesc Health.* 2010;46(2):142-51.
- 45 Schwarz, T. F., Spaczynski, M., Schneider, A., Wysocki, J., Galaj, A., Perona, P., *et al.* Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine.* 2009;27(4):581-587.
- 46 Stanley, M., Gissmann, L., Nardelli-Haeffliger, D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 10:K62-7.
- 47 Dobson, S., Dawar, M., Kollmann, T., McNeil, S., Halperin, S., Langley, J., *et al.* A two dose HPV vaccine schedule in girls: immunogenicity at 24 months. Poster presentation. 26th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops, Montréal, July 3-8, 2010.

- 48 Krajden, M., Cook, D., Yu, A., Chow, R., Mei, W., McNeil, S., *et al.* Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(3):418-23.
- 49 Moscicki, A. B., Wheeler, C. M., Romanowski, B., Hedrick, J., Gall, S., Ferris, D., *et al.* Immune responses elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in previously vaccinated adult women. *Vaccine.* 2012;31(1):234-41.
- 50 Stanley, M. Introduction. The human papillomavirus VLP vaccines. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1 Suppl):S1.
- 51 Kuehn, B. M. Two doses of HPV vaccine may be sufficient. *JAMA.* 2011;306(15):1643.
- 52 Evaluation of the safety and immunogenicity of an investigational vaccination regimen administered in healthy females aged 9 – 25 years as compared to GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine 580299 given as a 2-dose or as the standard 3-dose schedule. Available at: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/20262.pdf>. Access August 27, 2012.
- 53 Neuzil, K. M., Canh do, G., Thiem, V. D., Janmohamed, A., Huong, V. M., Tang, Y., *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA.* 2011;305(14):1424-31.
- 54 LaMontagne, D. S., Thiem, V. D., Huong, V. M., Tang, Y., Neuzil, K. M. Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine among girls aged 11-13 years vaccinated using alternative dosing schedules: results 32 months after third dose. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 55 Safaejan, M., Porras, C., Pan, Y., Kreimer, A., Rodriguez, A. C., Schiffman, M., *et al.* Immunogenicity following one and two doses of HPV-16/18 vaccine suggests longevity of responses: results from the Costa Rica HPV16/18 Vaccine Trial (CVT). Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 56 Safaejan, M., Mugisha, E., Pan, Y., Kumakech, E., Kemp, T., Cover, J., *et al.* Immunogenicity of the bivalent HPV vaccine among partially vaccinated young girls in Uganda. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 57 Romanowski, B., Schwarz, T. F., Ferguson, L. M., Peters, K., Dionne, M., Schulze, K., *et al.* Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1374-86.
- 58 Saah, A. J. Quadrivalent HPV Vaccine: Evidence for Durability of Protection. Oral presentation. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Atlanta, Georgia, June 22, 2011.

- 59 Merck Frosst Canada Ltée. GARDASIL - Vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18). Québec: Merck Frosst Canada Ltée, 2011, 63 p.
- 60 Smolen, K. K., Gelinas, L., Franzen, L., Dobson, S., Dawar, M., Ogilvie, G., *et al.* Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine*. 2012;30(24):3572-9.
- 61 Dauner, J. G., Pan, Y., Hildesheim, A., Harro, C., Pinto, L. A. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*. 2010;28(33):5407-13.
- 62 Bernasconi, N. L., Traggiai, E., Lanzavecchia, A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science*. 2002;298(5601):2199-202.
- 63 Frazer, I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis*. 2007;11 Suppl 2:S10-6.
- 64 Einstein, M. H. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother*. 2008;57(4):443-51.
- 65 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Vaccination contre le VPH. *Flash Vigie*. 2011;6(6):1-2.
- 66 Gilca, V., Sauvageau, C., Boulianne, N., Deceuninck, G., De Serres, G., Dionne, M. Interchangeable use of Gardasil and Cervarix: preliminary safety data. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 67 Van de Velde, N., Brisson, M., Boily, M. C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine*. 2010;28(33):5473-84.
- 68 Van de Velde, N., Drolet, M., Boily, M. C., Malagon, T., Brisson, M. Population-level impact of the bivalent, quadrivalent and candidate nonavalent HPV vaccines: A model-based analysis. *J Natl Cancer Inst*. 104(22):1712-23.
- 69 Malagon, T., Drolet, M., Boily, M. C., Franco, E. L., Jit, M., Brisson, J., *et al.* Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781-9.
- 70 Statistics Canada. Canadian Community Health Survey (CCHS- Cycle 3.1) [Accessed January 2011]. Available at: www.statcan.gc.ca.
- 71 Daling, J. R., Madeleine, M. M., Johnson, L. G., Schwartz, S. M., Shera, K. A., Wurscher, M. A., *et al.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-80.
- 72 Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., Moreira, E. D., Jr., Penny, M. E., Aranda, C., *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401-11.

- 73 Berenson, A. B., Rahman, M. Gender differences among low income women in their intent to vaccinate their sons and daughters against human papillomavirus infection. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(3):218-20.
- 74 Liddon, N., Hood, J., Wynn, B. A., Markowitz, L. E. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *J Adolesc Health.* 2010;46(2):113-23.
- 75 Guay, M., Clément, P., Hamid, A., Lemaire, J., Sauvageau, C., Dubé, E., *et al.* Évaluation de l'implantation du Programme de vaccination contre les VPH chez les adolescentes du Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2012, 105 p. + annexes.
- 76 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Campagne de vaccination en milieu scolaire contre le VPH. *Flash Vigie.* 2012;7(7):3-4.
- 77 Becker-Dreps, S., Otieno, W. A., Brewer, N. T., Agot, K., Smith, J. S. HPV vaccine acceptability among Kenyan women. *Vaccine.* 2010;28(31):4864-7.
- 78 Bramley, J. C., Wallace, L. A., Ahmed, S., Duff, R., Carman, W. F., Cameron, S. O., *et al.* Universal hepatitis B vaccination of UK adolescents: a feasibility and acceptability study. *Commun Dis Public Health.* 2002;5(4):318-20.
- 79 Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Ouakki, M., Guay, M., De Serres, G., *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2010. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011, 98 p. + annexes.
- 80 Dubé, E., Duval, B., Gilca, V., Goggin, P., Mayrand, M. H., Sauvageau, C. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec : devis d'évaluation. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2010, 23 p.
- 81 Fairley, C. K., Hocking, J. S., Gurrin, L. C., Chen, M. Y., Donovan, B., Bradshaw, C. S. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009;85(7):499-502.
- 82 Donovan, B., Franklin, N., Guy, R., Grulich, A. E., Regan, D. G., Ali, H., *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):39-44.
- 83 Bechini, A., Tiscione, E., Boccalini, S., Levi, M., Bonanni, P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): A review of evidences and recommendations. *Vaccine.* 2012;30(35):5179-90.
- 84 Ali, H., Donovan, B., Wand, H., Read, T. R., Regan, D. G., Grulich, A. E., *et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032.
- 85 Organisation mondiale de la Santé. Centre des médias - Hépatite A [En ligne]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/fr/> (page consultée le 1^{er} mai 2013).

- 86 Comisión Nacional de Vacunas y Estrategias de Vacunación (CAVEI). Vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV), [En ligne] <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/c9098adc64e7bccae040010165013c8a.pdf> (page consultée le 28 février 2013).
- 87 Lambert, G., Otis, J., Mathieu-Chartier, S. Étude sur la santé sexuelle des jeunes adultes au Québec - Protocole de recherche. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2013, 102 p.
- 88 Mayrand, M. H., Goggin, P., Grégoire, J., Coutlée, F., Vanasse, D., Raby, R., *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in cervical intra-epithelial neoplasia in Québec (Canada) before the introduction of a school-based HPV vaccination program. Oral presentation. 28th International Papillomavirus Conference, San Juan, Puerto Rico, November 30 - December 6, 2012.
- 89 Sauvageau, C., Mayrand, M.-H., Gilca, V., Coutlée, F., Dionne, M., Boulianne, N., *et al.* Protocole ICI-VPH : Impact des calendriers d'immunisation contre les VPH. Québec: ministère de la Santé et des Services sociaux, 2013, 28 p.
- 90 Ogilvie, G., Dobson, S., Krajden, M., Money, D., Dawar, M., Naus, M., *et al.* QUEST: Quadrivalent HPV Vaccine Evaluation Study. Vancouver: BC Centre for Disease Control, 2012, 27 p.

ANNEXE A

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE QUÉBÉCOISE LONG TERME (ICI-VPH : IMPACT DE CALENDRIERS D'IMMUNISATION AU QUÉBEC)

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE QUÉBÉCOISE LONG TERME (ICI-VPH : IMPACT DE CALENDRIERS D'IMMUNISATION CONTRE LES VPH)[89]

Objectif principal

Évaluer si un calendrier vaccinal avec 2 doses de Gardasil administrées à 6 mois d'intervalle est non inférieur à un calendrier à 3 doses administrées à 0, 6 et 60 mois, pour la prévention **des infections par les VPH-16 et VPH-18 persistant au moins 6 mois**, et ce, jusqu'à 10 ans après l'initiation de la vaccination.

Objectifs secondaires

- Comparer les **titres moyens géométriques des anticorps et la séropositivité** (pour les VPH de type 6, 11, 16, 18) chez des filles ayant reçu 2 doses de Gardasil (0, 6 mois) aux titres moyens géométriques des anticorps et à la séropositivité chez des filles ayant reçu 3 doses (0, 6, 60 mois), et ce, 60 et 120 mois après l'initiation de la vaccination.
- Explorer si un calendrier vaccinal avec 2 doses de Gardasil administrées à 6 mois d'intervalle est non inférieur à un calendrier à 3 doses administrées à 0, 6 et 60 mois, pour la prévention des **condylomes**, et ce, jusqu'à 10 ans après l'initiation de la vaccination.
- Explorer si un calendrier vaccinal avec 2 doses de Gardasil administrées à 6 mois d'intervalle est non inférieur à un calendrier à 3 doses administrées à 0, 6 et 60 mois, pour la prévention des **anomalies précancéreuses et cancéreuses aux tests de dépistage du cancer du col utérin**, et ce, jusqu'à 10 ans après l'initiation de la vaccination.

Devis

- Essai **randomisé** de type non-infériorité.
- Les jeunes filles ayant reçu 2 doses de Gardasil 5 ans plus tôt seront assignées aléatoirement au groupe « 2 doses », c'est-à-dire qu'elles ne recevront pas de doses supplémentaires, ou au groupe « 3 doses », c'est-à-dire qu'elles recevront une 3^e dose de Gardasil. Les données du groupe « 2 doses » seront partagées de manière anonyme avec l'équipe QUEST. Ces données alimenteront donc les deux études.
- 4334 filles à recruter (via CAI et RAMQ).
- Auto-prélèvement vaginal aux 6 mois et questionnaire annuel pour toutes les participantes.
- Les échantillons vaginaux seront testés pour la présence de virus VPH.
- 500 participantes (250 par groupe) auront des prélèvements sanguins pour répondre à l'objectif sur l'immunogénicité.

ANNEXE B

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE CANADIENNE QUEST

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE CANADIENNE QUEST^[90]

Objectif principal :

- Évaluer si un calendrier de 2 doses (0, 6 mois) du vaccin quadrivalent contre les VPH (Q-HPV) est non inférieur à un calendrier à 3 doses (0, 2, 6 mois) dans la prévention d'infections persistantes pour les types spécifiques de VPH 16, 18, 6 ou 11 chez les jeunes femmes de 19 ans.

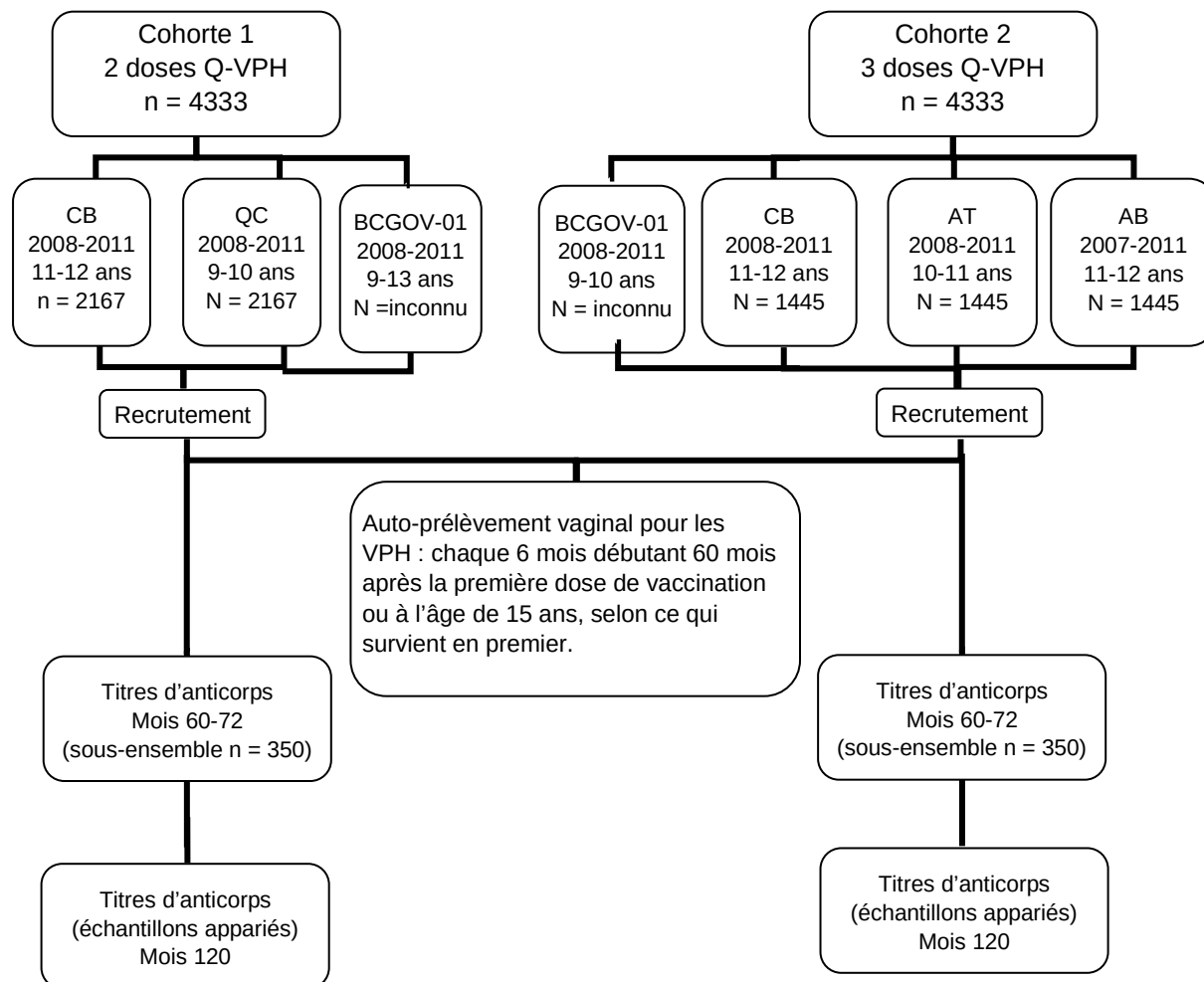
Objectifs secondaires :

- Évaluer si un calendrier à 2 doses de Q-VPH est non inférieur à un calendrier à 3 doses dans la prévention d'infections persistantes pour les types spécifiques de VPH 16, 18, 6 ou 11 chez les filles vaccinées à l'âge de 9-12 ans.
- Évaluer la persistance des types de VPH 16, 18, 6 ou 11 aux mois 60, 84, 96, 108 et 120 post dose 1 chez les filles vaccinées à l'âge de 9-12 ans.
- Évaluer si un calendrier de 2 doses de Q-HPV est non inférieur à un calendrier de 3 doses dans la prévention de condylomes auto-rapportés chez les jeunes femmes.
- Évaluer si un calendrier de 2 doses de Q-HPV est non inférieur à un calendrier de 3 doses dans la prévention d'infections persistantes pour les types spécifiques de VPH 16, 18, 6 ou 11 chez les jeunes femmes de 19 ans.
- Évaluer si un calendrier de 2 doses de Q-HPV est non inférieur à un calendrier de 3 doses dans la prévention d'infections persistantes pour les types spécifiques de VPH 31, 33, 35, 45, 52 ou 59 chez les jeunes femmes de 19 ans.
- Comparer les niveaux d'anticorps moyens et de séropositivité (pour les VPH de type 16, 18, 6 ou 11) chez les filles ayant reçu 2 doses de Q-VPH au niveau des filles ayant reçu 3 doses aux mois 60 et 120 post dose 1.

Devis de l'étude :

- Étude **observationnelle** longitudinale auprès de 2 cohortes d'adolescentes :
 - La cohorte 1 aura préalablement reçu 2 doses de vaccin contre les VPH (0, 6);
 - La cohorte 2 aura préalablement reçu 3 doses (0, 2, 6).
- Les participantes seront suivies jusqu'à ce qu'elles atteignent l'âge de 19 ans ou lorsqu'il se sera écoulé 120 mois depuis la première dose, selon la première éventualité.
- 8 666 filles doivent être recrutées (Québec, Colombie-Britannique, Alberta et les provinces de l'Atlantique).
- Les participantes feront un auto-prélèvement vaginal tous les 6 mois.
- Les échantillons vaginaux seront testés pour la présence de virus VPH.
- Des échantillons de sang seront obtenus à l'âge de 15 ans ou à 60 mois après la première dose de vaccin, selon la première éventualité, et à 19 ans dans un sous-échantillon de 700 participantes.

- Un questionnaire en ligne sur la santé sera rempli chaque année, posant des questions démographiques et de santé sexuelle, appropriées selon âge, et des questions sur les pratiques sexuelles.



ANNEXE C

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS VPH DANS LA POPULATION

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS VPH DANS LA POPULATION[87]

Problématique

Les programmes de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) sont coûteux et mobilisent des ressources importantes. Le groupe d'âge cible et la stratégie de vaccination diffèrent selon les milieux. D'importantes questions demeurent, comme la durée de la protection et l'avantage additionnel de vacciner les garçons. Ainsi, pour guider la prise de décision, il est essentiel de mesurer non seulement la mise en œuvre des programmes, mais aussi leur impact sur la santé. Parmi les impacts attendus, la réduction de l'incidence des cancers associés aux VPH ne pourra être observée avant plusieurs années en raison du long délai entre l'infection et la maladie. La recherche d'indicateurs à plus court terme est donc nécessaire.

Le monitoring des infections à VPH dans la communauté, et plus spécifiquement par génotype du virus, est l'un des indicateurs reconnus par plusieurs instances, dont l'OMS, pour évaluer l'impact précoce de la vaccination contre les VPH. Les infections VPH étant généralement asymptomatiques, et non rapportées dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO) du Québec, des enquêtes périodiques demeurent la meilleure option pour ce type de surveillance. De plus, comme l'infection est omniprésente et que la stratégie de vaccination est universelle, une approche « populationnelle » d'enquête demeure préférable à la surveillance ciblée de certains groupes.

But et objectifs de l'étude pour la phase 1 : cohorte non vaccinée ou dont la proportion de personnes vaccinées est encore assez limitée

Le but de l'étude est de mesurer la prévalence des infections VPH dans la communauté avant l'arrivée massive des cohortes vaccinées, afin d'établir une prévalence de base pour évaluer dans le futur l'impact de la vaccination sur la prévalence des infections visées par la vaccination (VPH 16, 18, 6 et 11), celles non ciblées spécifiquement, mais pour lesquelles une protection croisée a été observée dans les essais cliniques, et les autres génotypes qui pourraient éventuellement se substituer aux types les plus fréquents actuellement.

Pour des raisons de faisabilité, le groupe d'âge des 17-24 ans a été ciblé comme prioritaire, car les infections VPH sont très fréquentes dans les premières années suivant le début des relations sexuelles, et les impacts de la vaccination devraient être observables assez rapidement. De plus, une vaste enquête populationnelle portant sur la santé sexuelle des jeunes de 17 à 24 ans était planifiée pour le Québec, permettant de mettre en commun les efforts de recrutement et le partage des outils d'enquête.

Plus spécifiquement, les **objectifs de l'étude** (volet VPH) sont les suivants :

- Établir la prévalence globale et spécifique par génotype des infections VPH au niveau génital (cervico-vaginal) chez les jeunes femmes de 17 à 24 ans;
- Établir la prévalence globale et spécifique pour les principaux génotypes du virus au niveau oral chez les jeunes de 17 à 24 ans des deux sexes;
- Comparer les taux d'infection en fonction du statut vaccinal, du sexe et du groupe d'âge.

Pour des raisons de budget et de faisabilité, la recherche de VPH au niveau génital ne sera pas faite chez les hommes, car chez ceux-ci, la recherche de deux autres infections transmissibles sexuellement prévues dans l'enquête (chlamydia et gonorrhée) se fera sur un échantillon d'urine (qui est adéquate pour ces infections, mais sous-optimale pour la détection du VPH), alors que chez les femmes, un prélèvement vaginal est préférable pour les trois infections. Par contre, la recherche de VPH au niveau oral étant peu invasive, elle pourra permettre une comparaison directe de la prévalence de l'infection selon le sexe, pour le même groupe d'âge et la même période. La méthode pour obtenir un auto-prélèvement cervico-vaginal a déjà fait l'objet d'une phase pilote en 2009-2010 et s'est montré satisfaisante chez les femmes qui avaient accepté de participer à l'étude.

Plan de recrutement et modalités de collecte

L'étude sur la prévalence des infections VPH est intégrée à l'Étude sur la santé sexuelle des jeunes au Québec, pilotée par D^r Gilles Lambert, de l'INSPQ et de Johanne Otis, Ph. D., de la Chaire de recherche en éducation de l'UQAM, et appuyée par plusieurs collaborateurs (dont D^{re} Patricia Goggin et D^r François Coutlée).

Un échantillon d'environ 8 000 jeunes de 17 à 24 ans, provenant de différents milieux est visé. Le recrutement tiendra compte :

- des régions administratives du Québec, regroupées en quatre grandes entités en fonction de la démographie et du niveau d'urbanisation;
- de l'occupation principale, afin d'assurer une représentation proportionnelle d'étudiants et de jeunes travailleurs;
- de l'âge et du sexe.

La collecte des données comporte :

- Un questionnaire anonyme et auto-administré selon un mode assisté par ordinateur, sur place dans les milieux de collecte. Des questions porteront spécifiquement sur la vaccination contre les VPH (y compris le nombre de doses reçues et le moment) chez les deux sexes;
- Un prélèvement urinaire chez les hommes ou un écouvillon vaginal auto-prélevé chez les femmes, ainsi qu'un gargarisme buccal chez les hommes et les femmes, également sur place.

La collecte des données commencera au début du printemps 2013 et se prolongera jusqu'à la fin 2013.

Les analyses de laboratoire pour le volet VPH seront faites au laboratoire de virologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) sous la responsabilité du D^r François Coutlée.

Suites de l'étude

Cette étude permettra d'établir la prévalence de base des infections VPH parmi des Québécois au moment où la proportion de personnes vaccinées est encore assez limitée. Elle devra être répétée périodiquement, afin d'évaluer l'impact de la vaccination dans le temps. Un intervalle de trois à cinq ans pourrait être probablement suffisant entre les collectes.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

