

Calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain pour les personnes âgées de 18 ans et plus au Québec

AVIS SCIENTIFIQUE

JUIN 2022

SOMMAIRE

Contexte	2
Mécanisme et plausibilité pouvant expliquer l'efficacité de calendriers de vaccination contre les VPH contenant moins que trois doses	2
Études clés ayant évalué des calendriers à moins que trois doses à différents âges	3
Efficacité contre les cancers des vaccins contre les VPH	9
Données pour la population masculine	11
Données pour les personnes ayant une immunodépression ou celles vivant avec le VIH	11
Modélisation	11
Conformité	12
Acceptabilité et faisabilité	12
Recommandations	13
Annexe 1	19

FAITS SAILLANTS

- Des études montrent que la vaccination à une, deux ou trois doses contre les virus du papillome humain (VPH) de type 16 et 18 offre une protection similaire, ce qui remet en question la nécessité de maintenir la recommandation actuelle de trois doses de vaccin pour les personnes de 18 ans et plus.
- Les calendriers à une ou deux doses de vaccin contre les VPH ont été évalués et recommandés pour les jeunes âgés de 9 à 15 ans. La vaccination contre les VPH peut toutefois débuter après cet âge et comprendre les trois doses généralement recommandées.
- La protection contre le VPH 18 conférée par le vaccin quadrivalent reste très élevée contre les infections persistantes et les lésions précancéreuses jusqu'à 14 ans après la vaccination, malgré des niveaux d'anticorps bas ou même non détectables.
- À la suite de résultats d'études cliniques et observationnelles, des programmes à deux et même à une seule dose ont été recommandés par certains comités d'experts, notamment pour les personnes âgées de 18 ans et plus.
- Très peu d'études ont évalué des calendriers de vaccination utilisant moins de trois doses chez les personnes ayant une immunodépression ou chez celles vivant avec le VIH. Ces personnes sont également reconnues pour leur moins bonne réponse aux vaccins.

- Dans ce contexte, le CIQ recommande :
 - L'utilisation d'un calendrier à deux doses de vaccins nonavalent contre les VPH espacées de six mois ou plus (minimum de cinq mois) pour les personnes immunocompétentes âgées de 18 ans et plus, y compris les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH).
 - Le maintien des calendriers à deux doses allongées pour les personnes âgées de moins de 18 ans et de trois doses pour celles immunodéprimées ou vivant avec le VIH.

Le CIQ réitère que pour obtenir les gains maximaux, la vaccination contre les VPH devrait idéalement être administrée avant le début de relations sexuelles, soit durant la préadolescence ou la jeune adolescence.

CONTEXTE

Des programmes de vaccination contre les VPH sont en place dans plusieurs juridictions du monde depuis 2007. Les vaccins contre les VPH ont d'excellents profils de sécurité, d'immunogénicité et d'efficacité(1). Initialement, un calendrier à trois doses avait été approuvé et utilisé(2).

Généralement, les différents vaccins sous-unitaires homologués sont administrés selon une stratégie de primovaccination/rappel (prime-boost) de deux à quatre doses et essentiellement basée sur les calendriers de vaccination nécessaires pour stimuler la réponse immunitaire chez les nourrissons(1,3).

Cependant, à la suite de l'accumulation de données en provenance des études cliniques et des données observationnelles du terrain, des programmes à deux et même à une seule dose ont été recommandés, notamment pour des populations âgées de 18 ans et plus(2,4–6).

Généralement, les calendriers à une et à deux doses ont été évalués et recommandés pour les jeunes âgés de 9-15 ans. C'est également le groupe d'âge le plus souvent ciblé par les programmes réguliers de vaccination(7,8). Cependant, dans plusieurs cas, la vaccination contre les VPH débute après l'âge de 15 ans et dans ces cas un calendrier à trois doses est recommandé(9). Cette différence dans le nombre de doses par groupe d'âge est surtout basée sur l'observation de niveaux d'anticorps plus faibles parmi les personnes vaccinées à un âge plus avancé. Elle s'appuie aussi sur l'âge des participants aux études visant à évaluer l'efficacité des calendriers comportant moins de trois doses (généralement moins de 25 ans).

Il est intéressant de constater que la protection contre les VPH 16 et 18 était aussi élevée parmi des femmes vaccinées avec une, deux ou trois doses du vaccin bivalent(10) et quadrivalent(11). De telles observations permettent de remettre en question la nécessité de trois doses de vaccin et l'utilité d'une deuxième dose donnée rapidement après la première dose(12).

MÉCANISME ET PLAUSIBILITÉ POUVANT EXPLIQUER L'EFFICACITÉ DE CALENDRIERS DE VACCINATION CONTRE LES VPH CONTENANT MOINS DE TROIS DOSES

Les trois vaccins contre les VPH homologués au Canada (bivalent, quadrivalent et nonavalent), sont hautement immunogènes, probablement en raison de la présentation répétée de l'antigène de la protéine L1 de la particule virale (VLP) qui mime très bien la forme du virus(13). Ce mécanisme est différent de celui observé à la suite d'une infection naturelle qui n'est généralement pas accompagnée d'une inflammation de la muqueuse(10) ni d'une forte réponse immunitaire(14–16).

La grande majorité des femmes vaccinées ne deviennent jamais positives aux types de VPH inclus dans le vaccin lorsqu'elles sont testées avec des tests sensibles comme les tests PCR. Cette observation indique que les vaccins confèrent une immunité « stérilisante »(10). Lorsque de telles infections surviennent, elles sont généralement observées durant la première année après la vaccination suggérant l'existence d'infections préexistantes au moment de la vaccination.

Les niveaux d'anticorps sont généralement inversement liés à l'âge à la vaccination (3 doses)(17).

Par contre, une efficacité élevée a été démontrée, dans plusieurs études sur les vaccins contre les VPH, chez les adultes malgré des niveaux d'anticorps plus bas que chez les préadolescents ou adolescents. Cette observation est particulièrement bien illustrée pour le type 18 du vaccin quadrivalent, qui

maintient une très haute efficacité contre les infections persistantes et les lésions précancéreuses, malgré des niveaux d'anticorps bas ou même non détectables(18).

Le seuil d'anticorps anti-VPH définissant la protection reste inconnu, mais pourrait être très faible. Il est même possible que le titre d'anticorps nécessaire pour assurer la protection après la vaccination soit en dessous des seuils de détection des tests sérologiques actuellement utilisés. Cette hypothèse est soutenue par les études montrant l'absence de lésions associées aux types inclus dans le vaccin même si les anticorps ne sont plus détectables huit à dix ans après la vaccination(19). Cette hypothèse est également soutenue par les résultats rapportés dans les modèles animaux qui montrent que des titres très bas sont suffisants pour assurer la protection(20). De plus, les titres d'anticorps induits par deux doses de vaccin espacées de six mois étaient beaucoup plus hauts que les titres d'anticorps observés chez les femmes infectées avec les virus qui ont réussi à éliminer l'infection(21). Les études ont également montré que l'avidité des anticorps est similaire après une, deux ou trois doses de vaccin(22–24). Ces données immunobiologiques appuient l'idée que deux doses et même une dose des vaccins contre les VPH peuvent être suffisantes pour induire une protection à long terme.

Une étude apporte un éclairage supplémentaire sur ce sujet. La durabilité de l'immunité humorale a été comparée chez 315 sujets féminins stratifiés selon l'âge à la vaccination (adolescentes et adultes) et échantillonnés à des moments précoces ou tardifs après la dernière dose de vaccin(25). Les IgG spécifiques des VPH étudiés, mais pas les cellules B mémoire, ont été induites et maintenues à des niveaux plus élevés chez les sujets vaccinés pendant l'adolescence en comparaison de ceux vaccinés à l'âge adulte.

Par contre, les réponses humorales à long terme des vaccins administrés ont été maintenues de manière comparable entre les adolescents et les adultes. Les résultats de cette étude indiquent que les adultes ont un bon profil immunogène humoral à la suite de la vaccination(25).

ÉTUDES CLÉS AYANT ÉVALUÉ DES CALENDRIERS À MOINS DE TROIS DOSES SELON DIFFÉRENTS ÂGES

Analyses post-hoc d'essais cliniques randomisés

Costa Rica (NCI et Patricia trial de GSK)

Dans l'étude menée au **Costa Rica** et financée par le National Cancer Institute, les auteurs ont étudié la durabilité de l'efficacité du vaccin (EV) contre les VPH 16 ou 18 et la réponse en anticorps chez les femmes qui avaient reçu une dose unique du vaccin VPH bivalent par rapport aux femmes ayant reçu plusieurs doses et aux femmes non vaccinées. Pour évaluer l'efficacité, les infections aux VPH ont été comparées entre les femmes âgées de **18 à 25 ans** vaccinées contre les VPH 16 et 18 ayant reçu une (N = 112), deux (N = 62) ou trois (N = 1 365) doses du vaccin et les femmes non vaccinées, appariées selon l'âge et la géographie (N = 1 783). Le suivi médian pour le groupe vacciné contre les VPH était de **11,3 ans** et ne variait pas selon le nombre de doses. L'efficacité vaccinale contre l'infection prévalente par les VPH 16 et 18 était de 80,2 % (IC à 95 % : 70,7 % à 87,0 %) parmi le groupe ayant reçu trois doses, de 83,8 % (IC à 95 % : 19,5 % à 99,2 %) chez les femmes ayant reçu deux doses et de 82,1 % (IC à 95 % : 40,2 % à 97,0 %) chez les femmes ayant reçu une seule dose. Les auteurs ont conclu que plus d'une décennie après la vaccination contre les VPH, l'EV d'une dose unique contre l'infection par VPH 16 et 18 restait élevée(26).

La vaccination contre les VPH, en plus de montrer une efficacité soutenue, a généré des niveaux d'anticorps constants (plateau) chez les femmes de **18-25 ans jusqu'à 11 ans** de suivi(26). Il faut noter que les niveaux d'anticorps étaient plus bas pour les groupes vaccinés avec une ou deux doses (à un mois d'intervalle), en comparaison au groupe ayant reçu trois doses. Par exemple, chez des femmes qui avaient reçu une ou trois doses du vaccin bivalent contre les VPH dans le cadre de cette étude au **Costa Rica**, l'avidité des anticorps contre le VPH 16 était plus faible chez les femmes ayant reçu une dose que chez celles ayant reçu trois doses, bien que les dynamiques des anticorps aient été similaires (augmentation de l'avidité au cours des années deux et trois et stabilisation au cours des huit années suivantes). L'avidité pour le VPH 16 chez les femmes séropositives pour ce génotype au moment de la vaccination, un marqueur de la réponse immunitaire naturelle à la suite d'une infection antérieure par le VPH 16, était significativement inférieure à celle des femmes séronégatives pour le VPH 16, avec une différence plus prononcée chez celles ayant reçu une seule dose. Aucune différence dans l'avidité pour le VPH 16 n'a été observée selon le statut sérologique pour le VPH 18 lors de la vaccination, montrant la spécificité des résultats. Il est important de noter que les estimations ponctuelles de l'efficacité du vaccin contre les infections incidentes et persistantes (six mois) au VPH 16 étaient similaires entre les femmes séronégatives et séropositives au VPH 16 au moment de la vaccination initiale pour les participantes ayant reçu une ou trois doses. Il est donc probable que ce niveau d'avidité inférieur soit encore suffisant pour permettre une protection médiée par les anticorps. Cette observation que l'avidité des anticorps contre le VPH 16 a été maintenue pendant plus d'une décennie, même après une seule dose, est encourageante pour la protection à long

terme(27). Dans cette étude, une seule dose du vaccin, qui cible les VPH 16 et 18 (bivalent), a donc pu induire des titres d'anticorps VLP sériques stables contre les deux types de VPH inclus au vaccin chez 100 % des vaccinées qui n'avaient pas d'anticorps contre ces types de VPH au recrutement, avec un titre moyen géométrique (TMG) qui n'était que quatre fois plus faible au suivi de quatre ans que les TMGs induits par deux ou trois doses. La qualité de la réponse en anticorps après une, deux ou trois doses est également apparue similaire(28).

De plus, une analyse post-hoc des données d'une autre étude menée elle aussi au Costa Rica (*PATRICIA : NCT001226810*) a montré que quatre ans après la vaccination, des femmes âgées de 15 à 25 ans avec une ou deux doses du vaccin VPH-16/18 étaient protégées contre les infections cervicales VPH-16/18. Cette protection était similaire à la protection offerte par le schéma à trois doses. Deux doses séparées de six mois (et trois doses) ont fourni aussi une certaine protection croisée contre des types non inclus au vaccin(29).

Inde (IARC)

L'étude indienne a été établie à l'origine comme un essai clinique contrôlé randomisé en grappes pour comparer explicitement l'immunogénicité et l'efficacité de deux doses du vaccin quadrivalent contre les VPH espacées de six mois, avec trois doses espacées de 0, 2, 6 mois parmi des femmes célibataires âgées de 10 à 18 ans au recrutement(11,23,30).

Malheureusement, la vaccination a dû être suspendue, pour des raisons indépendantes de l'étude, lorsque 17 729 des 21 258 (83,4 %) filles éligibles dans 178 des 188 grappes avaient été recrutées, créant par défaut une étude de cohorte longitudinale prospective. À la suspension de la vaccination, il y avait quatre groupes de vaccinées par défaut : un calendrier à trois doses terminé (25 %), un calendrier à

deux doses espacées de six mois terminé (28 %), un calendrier à deux doses par défaut (comportant les deux premières des trois doses planifiées terminées) (19 %) et un calendrier à une dose (28 %). Cet événement imprévu a eu des avantages surprenants pour l'avancement des connaissances, créant une opportunité d'observer l'impact d'une dose de vaccin dans une étude où le nombre de doses n'était pas lié aux choix ou aux comportements des participantes. Les participantes vaccinées ont été recrutées entre le 1^{er} septembre 2009 et le 8 avril 2010 (date de suspension de la vaccination) et suivies sur une durée médiane de 9 ans.

Les résultats de l'étude ont montré une cinétique d'anticorps similaire après la vaccination et des titres d'anticorps (VPH 16/18/6/11) équivalents chez les participantes âgées de 15 à 18 ans un mois après la dernière dose, qu'elles aient reçu deux doses espacées de 180 jours ou trois doses. Les indices d'avidité étaient non inférieurs à ceux des participants ayant reçu trois doses à l'âge de 10 à 14 ans pour le groupe à deux doses espacées de 180 jours et plus. Après 18 mois, le groupe à deux doses (0, 6 mois) avait des titres d'anticorps neutralisants non inférieurs à ceux observés après trois doses contre les VPH 16 et 6, mais les titres du type 18 étaient inférieurs dans le groupe recevant les deux doses (type 11 non évalué). Une seule dose a induit des anticorps détectables neutralisants contre les VPH 16 et 18, mais à des niveaux inférieurs à deux ou trois doses(11,23).

Dans l'étude indienne, les participantes mariées ont subi un dépistage du cancer du col de l'utérus à l'âge de 25 ans. Des femmes non vaccinées du même âge que les participantes vaccinées mariées ont été recrutées pour servir de témoins. L'efficacité du vaccin contre les infections persistantes aux VPH 16 et 18 (le critère d'évaluation principal) a été analysée

selon le nombre de doses et ajustée pour tenir compte de facteurs de confusion potentiels entre les groupes étudiés(11). La fréquence des **infections** cumulatives incidentes et persistantes aux VPH 16 et 18 **jusqu'à 7 ans** de suivi était similaire et uniformément faible dans tous les groupes vaccinés; elle était significativement plus élevée dans le groupe de femmes témoins non vaccinées, appariées pour l'âge et ajoutées en cours d'étude, que chez les femmes des différents groupes vaccinés. La fréquence des types de VPH non ciblés par le vaccin était similaire dans les groupes vaccinés, mais plus élevée chez les femmes témoins non vaccinées, témoignant d'une activité sexuelle présente pour tous les groupes à l'étude, mais possiblement des caractéristiques différentes pour le groupe témoin ajouté en cours d'étude. Après **10 ans de suivi**, l'efficacité du vaccin quadrivalent contre l'infection persistante par les VPH 16 et 18 chez les participantes évaluables était de 95,4 % (IC à 95 % 85,0–99,9) dans la cohorte par défaut à dose unique (2 135 femmes évaluées), 93,1 % (IC à 95 % 77,3–99,8) dans la cohorte à deux doses espacées de 6 mois (1 452 femmes évaluées) et 93,3 % (IC à 95 % 77,5–99,7) dans la cohorte à trois doses (1 460 femmes évaluées)(30).

Revue systématique des publications sur l'efficacité clinique de calendriers de moins que trois doses

Une revue systématique de la littérature sur l'efficacité de calendriers comportant moins que trois doses des vaccins contre les VPH a été récemment publiée(31). Sept des 6 523 publications identifiées ont été incluses dans la revue. Six étaient des études observationnelles de participants randomisés à recevoir deux ou trois doses dans trois grands essais de vaccin contre les VPH, dans lesquels certains participants n'avaient pas terminé les calendriers qui leur avaient été attribués. Une petite étude pilote a réparti prospectivement les

participants pour qu'ils reçoivent soit une ou aucune dose de vaccin. La fréquence de l'infection par les VPH16/18 était faible (par exemple < 1 % pour une infection persistante sur 12 mois) chez tous les participants vaccinés jusqu'à sept ans après la vaccination et ne différait pas significativement en fonction du nombre de doses ($p > 0,05$ dans tous les cas). La fréquence de l'infection était significativement plus faible chez les participants vaccinés avec une dose par rapport aux témoins non vaccinés ($p < 0,01$ pour tous les paramètres d'infection dans chaque étude). Les taux de séropositivité des anticorps contre les VPH 16/18 étaient élevés chez tous les vaccinés contre les VPH (100 % dans trois des quatre études faisant état de ce critère d'évaluation), bien que les taux d'anticorps aient été plus faibles avec une dose qu'avec deux ou trois doses.

Les résultats de la revue appuient l'hypothèse selon laquelle une dose de vaccin contre les VPH peut être aussi efficace pour prévenir l'infection que les calendriers multidoses chez les jeunes femmes en bonne santé. Cependant, cela met également en évidence la rareté des preuves disponibles issues d'essais prospectifs randomisés conçus à cet effet. Les résultats des essais cliniques en cours évaluant l'efficacité et l'immunogénicité de la vaccination contre les VPH à dose unique par rapport aux calendriers actuellement recommandés sont attendus(31).

Études d'efficacité populationnelle de phase 4

Initialement, les études de phase 4 avaient montré qu'une ou deux doses étaient moins efficaces que trois doses. Mais la situation a changé une fois qu'une période tampon (*buffer*) pour limiter l'impact des infections prévalentes a été prise en compte et qu'un intervalle d'environ six mois a été utilisé entre les deux doses(32).

Par exemple, une étude observationnelle réalisée au **Danemark** auprès de 500 000 filles et femmes de 12 à 27 ans, dont 300 000 avaient été vaccinées avec au moins une dose du vaccin quadrivalent contre les VPH, a montré tant parmi celles âgées de moins de 16 ans que celles de 16 ans et plus une réduction importante et similaire des condylomes, parmi les femmes qui avaient reçu deux doses espacées d'au moins six mois et celles ayant reçu trois doses(33).

L'analyse des données populationnelles **australiennes** a également montré que la réduction des lésions de haut grade était similaire parmi les femmes qui avaient reçu une, deux ou trois doses. Une analyse statistique avait été réalisée pour exclure la possibilité que la réduction parmi celles n'ayant reçu qu'une ou deux doses soit le reflet d'une immunité de groupe bien installée dans ce pays ayant obtenu une haute couverture vaccinale pour les femmes âgées de **12 à 26 ans** dès les premières années du programme public(34).

Dans une étude **italienne** réalisée dans une région ayant une faible couverture vaccinale, une réduction similaire après une, deux ou trois doses de vaccin contre les VPH a été montrée **dans un contexte sans immunité de groupe**(35). Dans cette étude, l'échantillon était composé de 7 785 femmes (**âge moyen 27,5 ans**). Parmi elles, 391 (5,0 %) avaient été vaccinées avec \geq une dose et 893 (11,5 %) avaient une cytologie anormale. Les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin étaient significativement moins susceptibles d'avoir une cytologie anormale (rapports de cote ajusté 0,52; intervalle de confiance à 95 % 0,34-0,79). Des résultats similaires ont été observés pour les femmes recevant une dose unique, pour les vaccins bivalent et quadrivalent, et appliquant des périodes tampons.

Une étude réalisée auprès de femmes **américaines** âgées de **20 à 29 ans** qui avaient été dépistées pour le cancer du col de l'utérus a présenté la prévalence et des rapports de prévalence des types de VPH détectés dans leur lésion pour celles ayant reçu une, deux ou trois doses comparées à celles n'ayant reçu aucune dose de vaccin(32). Parmi 4 269 femmes, 1 052 (24,6 %) n'étaient pas vaccinées, 2 610 (61,1 %) avaient reçu trois doses, 304 (7,1 %), deux doses et 303 (7,1 %), une seule dose. La prévalence des quatre types de VPH contenus dans le vaccin quadrivalent était de 7,4 % chez les femmes non vaccinées, contre 1,7 %, 1,0 % et 1,0 % chez les femmes ayant reçu une, deux et trois doses. La prévalence était grandement réduite dès qu'une femme avait reçu au moins une dose de vaccin et légèrement plus basse si elles avaient reçu deux ou trois doses. Chez les femmes vaccinées de \leq 18 ans, les RP ajustés pour une, deux et trois doses étaient respectivement de 0,06 (IC à 95 %, 0,01-0,42), 0,05 (IC à 95 %, 0,01-0,39) et 0,06 (IC à 95 %, 0,04- 0,12). Parmi les femmes qui avaient reçu leur première dose à l'âge de \leq 18 ans, l'efficacité estimée du vaccin contre les VPH était très élevée, quel que soit le nombre de doses. Cette étude, comme plusieurs autres, montre que l'efficacité maximale des vaccins prophylactiques contre les VPH est obtenue lorsque la vaccination est administrée chez les jeunes avant l'exposition aux VPH.

Une seconde étude **américaine** transversale est arrivée aux mêmes conclusions. Dans cette étude, parmi 1 600 femmes âgées entre **16 et 26 ans**, une, deux ou trois doses baissaient de façon importante et similaire la prévalence des VPH vaccinaux en comparaison aux femmes non vaccinées(36).

Par contre, d'autres études(37) incluant une étude **américaine** ont montré une réduction des lésions précancéreuses plus grande parmi

les femmes qui avaient reçu trois doses en comparaison à celles ayant reçu deux ou une doses(38).

Une **revue systématique** de la littérature sur les différentes études d'efficacité populationnelle a été publiée(37) et récemment mise à jour(39). Parmi les 35 études ayant évalué l'efficacité populationnelle d'un calendrier à trois doses, toutes ont trouvé une efficacité significative de la vaccination, à l'exception de deux petites études réalisées chez des hommes. Parmi 29 études ayant évalué deux doses, 19 ont trouvé une efficacité significative, et parmi 30 études ayant évalué une dose, 18 ont trouvé une efficacité significative dans certaines ou toutes les analyses. Plusieurs études ont montré une relation (pas toujours statistiquement significative) entre l'efficacité et le nombre de doses. Toutefois, certaines études qui ont stratifié ou ajusté pour l'âge à la vaccination ont montré une efficacité similaire avec une, deux et trois doses. Les études qui ont examiné différentes périodes tampons (*buffer*) ont également trouvé une efficacité plus élevée et une plus petite différence selon le nombre de doses avec des périodes tampons plus longues (réduction de l'influence des infections prévalentes au moment de la vaccination). La plupart des études post-homologation rapportent une efficacité maximale avec trois doses, certaines n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre deux et trois doses et plus de la moitié ont trouvé une certaine efficacité avec une seule dose. Plusieurs biais pouvant avoir eu un impact sur les estimations sont expliqués dans la revue et les auteurs notaient qu'ils semblaient davantage présents dans les estimations de l'efficacité d'une et deux doses. Les études plus récentes avec des analyses stratifiées par l'âge à la vaccination ou restreintes à des groupes plus jeunes ont trouvé des efficacités similaires entre les différents nombres de doses. Les futures

études d'efficacité, examinant les personnes vaccinées avant l'activité sexuelle et utilisant des méthodes pour réduire les sources potentielles de biais, pourront aider à éclairer les politiques de vaccination(37,39).

Analyse de la durée de la protection à partir du suivi des femmes de l'étude de FUTURE II

Dans une analyse des données de l'étude **FUTURE II** (NCT00092534), l'efficacité et l'immunogénicité à long terme à la fin **des 14 ans de suivi** après le recrutement à l'étude ont été rapportée(18).

Dans cette étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, les jeunes femmes (âgées de **16 à 23 ans**) du Danemark, d'Islande, de Norvège et de Suède avaient reçu trois doses de vaccin quadrivalent et ont été suivies pour l'efficacité pendant ≥ 10 ans supplémentaires (après quatre ans de l'étude pivot) par le biais des registres nationaux. L'incidence observée de la dysplasie cervicale de haut grade liée aux VPH16/18 (résultat principal) a été comparée aux taux d'incidence historiques récents dans une population non vaccinée. Des prélèvements sanguins ont été réalisés aux années 9 et 14 pour évaluer les réponses en anticorps. Pendant toute la durée de l'étude, aucun cas de dysplasie cervicale de haut grade liée aux VPH16/18 n'a été observé dans la population d'efficacité selon le protocole (N = 2 121 ; 24 099-personnes-années de suivi). L'efficacité du vaccin de 100 % (IC à 95 % 94,7–100) a été démontrée pendant ≥ 12 ans, avec une tendance vers une protection continue pendant 14 ans après la vaccination, avec les quelques femmes ayant ce long suivi. Les taux de séropositivité à la fin de l'étude (14 ans) étaient > 90 % (VPH 6/11/16) et 52 % (VPH 18) en utilisant le test immunologique Luminex compétitif, et > 90 % (pour les quatre types de VPH) en utilisant le test immunologique IgG Luminex plus sensible.

Études ayant évalué des calendriers comportant moins de trois doses avec le vaccin nonavalent

Étude DoRIS

Dans l'essai clinique randomisé de non-infériorité **DoRIS** réalisé en Tanzanie, 930 filles âgées de 9 à 14 ans ont été recrutées et randomisées pour recevoir une, deux (0-6 mois) ou trois doses du vaccin bivalent (Cervarix®) ou du vaccin **nonavalent** (Gardasil-9®), avec 155 filles par bras. Les niveaux d'anticorps après une dose étaient moins élevés, mais les courbes se superposeraient pour les trois calendriers (une, deux ou trois doses) sur celles de l'étude du Costa Rica décrite précédemment. Dans cette étude comme dans les autres, les concentrations moyennes géométriques d'anticorps du groupe une dose ont culminé au mois 1, ont légèrement diminué et sont restées stables au fil du temps jusqu'au mois 24 indiquant une forte probabilité d'une longue durée de la protection clinique telle que celle démontrée avec une, deux ou trois doses des vaccins quadrivalent ou bivalent. En effet, la proportion de participantes qui avait encore des anticorps IgG contre le VPH16 au mois 24 était non inférieure pour les filles vaccinées avec une dose par rapport à celles vaccinées avec deux et trois doses (respectivement 99,3 %, 100 %, 100 %) pour les deux vaccins. Deux ans après la vaccination, la séropositivité anti-VPH 18 ne répondait pas aux critères de non-infériorité pour celles ayant reçu une seule dose par rapport à celles ayant reçu deux ou trois doses pour l'un ou l'autre des vaccins, bien que plus de 98 % des filles de tous les bras de l'étude avaient des anticorps détectables contre le VPH 18. Par ailleurs, l'**avidité des anticorps** ne différait pas selon le nombre de doses pour l'un ou l'autre des vaccins(40). Les titres d'anticorps pendant 24 mois de suivi étaient similaires dans les groupes deux et trois doses(41).

Étude KEN SHE

Au **Kenya**, un essai randomisé contrôlé, multicentrique, en double aveugle de vaccination contre les VPH à dose unique nonavalent (VPH 16/18/31/33/45/52/58/6/11) ou bivalent (VPH 16/18) par rapport à la vaccination contre le méningocoque chez les femmes âgées de **15 à 20 ans** a été réalisé entre décembre 2018 et juin 2021. Les prélèvements cervicaux au recrutement et ceux semestriels ainsi qu'un prélèvement vaginal au mois 3 ont été testés pour l'acide désoxyribonucléique (ADN) du VPH. Les sérums au recrutement ont également été testés pour les anticorps anti-VPH. La cohorte en intention de traiter modifiée (mITT) comprenait des participantes qui avaient un résultat négatif pour les anticorps anti-VPH lors du recrutement et un résultat négatif pour l'ADN du VPH au recrutement et au mois 3.

Dans cette étude, 2 275 femmes ont été randomisées et suivies. Au total, 758 participantes ont reçu le vaccin nonavalent contre les VPH, 760 ont reçu le vaccin bivalent et 757 ont reçu le vaccin contre le méningocoque; la rétention a été de 98 %. Trente-huit infections incidentes persistantes ont été détectées dans la cohorte VPH 16/18 mITT : une parmi les participantes attribuées au groupe bivalent, une dans le groupe du vaccin nonavalent et 36 parmi celles du groupe méningocoque. L'efficacité du vaccin nonavalent (EV) était de 97,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 81,7 à 99,7 %; $P \leq 0,0001$) et l'EV du bivalent était de 97,5 % (IC à 95 %, 81,6 à 99,7 % ; $P \leq 0,0001$). Trente-trois infections incidentes persistantes ont été détectées dans la cohorte VPH 16/18/31/33/45/52/58 mITT : quatre dans le groupe nonavalent et 29 dans le groupe méningocoque. L'EV du vaccin nonavalent pour les VPH 16/18/31/33/45/52/58 était de 88,9 % (IC à 95 %, 68,5 à 96,1 ; $P < 0,0001$).

Au cours de la période de 18 mois de l'étude, les vaccins anti-VPH bivalent et nonavalent à dose unique étaient chacun très efficace pour prévenir l'infection oncogène incidente persistante aux VPH(42).

Études ayant évalué un calendrier à deux doses où la 2^e dose est différée

L'étude de rappel différé réalisée aux États-Unis (*The delayed booster study (DEBS)*)

consistait en un essai prospectif, à un seul bras, ouvert et non randomisé sur l'immunogénicité d'un calendrier comportant deux doses du vaccin 9-valent dont la deuxième dose était différée à 24 mois. L'objectif de l'étude était de déterminer la persistance et la stabilité des titres moyens géométriques (TMG) des VPH16/18 et des VPH 31/33/45/52/58/6/11 entre 6, 12, 18 et 24 mois après la première dose et avant l'administration de la deuxième dose du vaccin 9-valent dans une cohorte de 200 filles et garçons âgés de 9 à 11 ans en Arizona et en Californie. Des analyses préliminaires ont démontré que les TMG anti-VPH16 et anti-VPH18, mesurés par le test *HPV VLP IgG ELISA*, sont restés stables et persistants entre 12, 18 et 24 mois après l'administration d'une dose unique du vaccin 9-valent contre les VPH(6,43).

Au Québec, une étude a comparé les TMG d'anti-VPH et leur distribution après un intervalle de 6 mois ou de trois à huit ans entre les deux doses de vaccin contre les VPH (quadrivalent et nonavalent). Malgré de grandes différences dans le temps écoulé depuis la première dose, tous les sujets (100 %) avaient des anticorps détectables contre les 4 types de VPH communs aux deux vaccins (6, 11, 16 et 18), avec des TMG et des distributions de titres comparables avant la deuxième dose. Un mois après la deuxième dose, les TMG ont augmenté de 40 à 91 fois pour ceux avec un intervalle de six mois entre les deux doses et de 60 à 82 fois pour ceux avec un intervalle de trois à huit ans.

Les distributions de titres après la dose de rappel avec le vaccin nonavalent étaient comparables dans les deux études. Ces résultats indiquent que des calendriers de vaccination contre les VPH à deux doses espacées de plusieurs années pourraient être utilisés pour les préadolescents(44). Des intervalles de plus de six mois peuvent faciliter la logistique des programmes de vaccination et pourraient être utiles pendant les périodes de pénurie de vaccins ou comme transition pendant que l'efficacité d'un calendrier à dose unique est en cours d'évaluation, comme recommandé par le Comité sur l'immunisation du Québec depuis 2020 pour la vaccination des jeunes en milieu scolaire(45,46).

Comme le vaccin nonavalent est plus récent, la durée de suivi pour des études ayant évalué des calendriers de moins que trois doses avec ce vaccin est moins longue. Il y a par contre des données jusqu'à huit ans de suivi chez des adolescents et adolescentes de 9 à 15 ans ayant reçu trois doses(47). De plus, le vaccin nonavalent est fabriqué par la même compagnie et selon le même procédé que le quadrivalent, mais avec des quantités d'antigènes plus élevés(48,49).

D'autres données sont attendues des essais DoRIS, DEBS et KEN SHE qui se poursuivent. De plus, l'étude ESCUDDO, qui est un essai randomisé de non-infériorité comparant une à deux doses avec les vaccins bivalent et nonavalent, prévoit des résultats basés sur trois à quatre ans de suivi d'ici 2024(50). Les participantes des études CVT (Costa Rica) et IARC (Inde) continueront également d'être suivies pour les paramètres immunologiques et d'efficacité et ces études rapporteront des informations additionnelles au cours des prochaines années.

EFFICACITÉ CONTRE LES CANCERS DES VACCINS CONTRE LES VPH

Dès les premiers essais cliniques des vaccins contre les VPH, l'efficacité à prévenir les infections persistantes aux VPH, les condylomes et les lésions précancéreuses a été démontrée(48,49,51–54). Des données montrent maintenant l'impact positif des programmes de vaccination sur la réduction des cancers associés aux VPH, l'issue ultime à prévenir.

Cancer du col de l'utérus

Dans une étude populationnelle, l'efficacité de la vaccination VPH contre le cancer du col de l'utérus a été évaluée(55). L'étude a inclus des femmes âgées de 17 à 30 ans vivant au Danemark d'octobre 2006 à décembre 2019. Des registres nationaux ont extrait des informations sur la vaccination contre les VPH et les diagnostics de cancer du col de l'utérus. Les rapports des taux d'incidence (IRR) avec intervalles de confiance (IC) à 95 % pour le cancer du col de l'utérus en fonction du statut vaccinal ont été estimés à l'aide de la régression de Poisson avec la vaccination contre les VPH traitée comme une variable variant dans le temps et stratifiée selon l'âge au moment de la vaccination. Les résultats ont été ajustés en fonction de l'âge atteint, de l'éducation et de l'origine ethnique. Pour traiter l'effet de la maladie prévalente, différentes périodes tampons ont été utilisées, avec une période tampon d'un an comme analyse principale.

La cohorte comprenait 867 689 femmes. Parmi les 502 522 femmes vaccinées, 78,5% avaient reçu 3 doses, 15,7% en avaient reçu 2 et 5,8%, une seule. Au départ, 36,3 % ont été vaccinées à 16 ans et moins, et pendant le suivi, 19,3 % et 2,3 % ont été vaccinées à 17-19 ans et 20-30 ans, respectivement. Pour les femmes vaccinées

âgées de 16 ans et moins ou de 17 à 19 ans, les RTI du cancer du col de l'utérus étaient de 0,14 (IC à 95 % = 0,04 à 0,53) et de 0,32 (IC à 95 % = 0,08 à 1,28), respectivement, par rapport aux femmes non vaccinées. Chez les femmes âgées de 20 à 30 ans au moment de la vaccination, le taux d'incidence était plus élevé que chez les femmes non vaccinées (IRR = 1,19, IC à 95 % = 0,80 à 1,79), mais diminuait légèrement avec l'augmentation de la période tampon (IRR = 0,85, IC à 95 % = 0,55 à 1,32, avec période tampon de quatre ans).

Les résultats montrent que l'efficacité du vaccin contre les VPH contre le cancer du col de l'utérus au niveau de la population est élevée chez les filles vaccinées avant l'âge de 20 ans. L'absence d'effet immédiat chez les femmes vaccinées à l'âge de 20-30 ans souligne l'importance d'un âge précoce au moment de la vaccination pour obtenir les gains maximaux.

Dans une autre étude, les registres démographiques et sanitaires nationaux suédois ont été utilisés pour suivre une population ouverte de 1 672 983 filles et femmes âgées de 10 à 30 ans de 2006 à 2017(56). L'association entre la vaccination contre les VPH et le risque de cancer invasif du col de l'utérus, en contrôlant pour l'âge au moment du suivi, l'année civile, le pays de résidence et les caractéristiques parentales, y compris l'éducation, le revenu du ménage, le pays de naissance de la mère et les antécédents de maladie maternelle, a été évaluée. Au cours de la période d'étude, les filles et les femmes ont été évaluées pour le cancer du col de l'utérus jusqu'à leur 31^e anniversaire. Dans cette étude, 56,3% des femmes avaient reçu 3 doses, 28,4%, 2 doses et 15,3%, 1 dose. Le tiers des femmes (36,3%) avait reçu leur première avant l'âge de 17 ans. Le cancer du col de l'utérus a été diagnostiqué chez 19 femmes qui avaient reçu le vaccin quadrivalent contre les VPH et chez

538 femmes qui n'avaient pas reçu le vaccin. L'incidence cumulée du cancer du col de l'utérus était de 47 cas pour 100 000 personnes chez les femmes vaccinées et de 94 cas pour 100 000 personnes chez celles qui n'avaient pas été vaccinées. Après ajustement pour l'âge au suivi, le rapport des taux d'incidence pour la comparaison de la population vaccinée avec la population non vaccinée, le rapport des taux d'incidence était de 0,51 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,32 à 0,82). Après un ajustement supplémentaire pour d'autres co-variables, le rapport des taux d'incidence était de 0,37 (IC à 95 %, 0,21 à 0,57). Après ajustement pour toutes les co-variables, le rapport des taux d'incidence était de 0,12 (IC à 95 %, 0,00 à 0,34) chez les femmes qui avaient été vaccinées avant l'âge de 17 ans et de 0,47 (IC à 95 %, 0,27 à 0,75) chez les femmes qui avaient été vaccinées à l'âge de 17 à 30 ans. Les résultats indiquent que parmi les filles et les femmes suédoises âgées de 10 à 30 ans, la vaccination contre le VPH était associée à une réduction substantielle du risque de cancer invasif du col de l'utérus(56).

Cancers oropharyngés

Le cancer de l'oropharynx associé aux VPH a l'une des incidences en augmentation la plus rapide de tous les cancers dans les pays à revenu élevé. La vaccination contre les VPH a été évaluée pour prévenir ce cancer. Un article a révélé que les participants non vaccinés avaient un risque 19 fois plus élevé de développer un cancer de l'oropharynx comparativement à ceux qui avaient été vaccinés contre les VPH(57). D'autres articles, regroupés dans un article de revue, ont montré que la prévalence des infections orales associées aux types vaccinaux contre les VPH était significativement plus faible chez les participants vaccinés que chez les participants non vaccinés, avec une réduction de la détection de VPH par voie orale allant de 72 % à 93 %. Les auteurs concluaient qu'il existe des données suggérant que la vaccination

contre les VPH réduit l'infection orale par les VPH et diminue l'incidence de ces cancers associés au VPH(57).

DONNÉES POUR LA POPULATION MASCULINE

Il y a peu d'études chez les **hommes âgés** de plus de 18 ans et très peu ayant évalué un calendrier comportant moins que trois doses. Par contre, certaines études, dont celle ayant porté sur la réponse immunitaire du vaccin **nonavalent**(58), ont montré que la réponse parmi les adolescents qui avaient reçu deux doses espacées de 6 ou 12 mois était légèrement plus élevée que celle observée chez des adolescentes du même âge vaccinées avec le même vaccin. Avec les données disponibles, il n'y a pas lieu de craindre une moins bonne réponse chez les hommes que chez les femmes.

DONNÉES POUR LES PERSONNES AYANT UNE IMMUNODÉPRESSION OU CELLES VIVANT AVEC LE VIH

Considérant le peu de données ayant évalué un calendrier utilisant moins de trois doses pour cette sous-population connue pour moins bien répondre aux vaccins, les comités d'experts, incluant ceux ayant recommandé le passage d'un calendrier de trois à deux doses, continuent de recommander un calendrier à trois doses pour les personnes immunodéprimées et celles vivant avec le VIH.

MODÉLISATION

Il ne semble pas y avoir eu de modélisation mathématique ayant évalué l'impact d'un passage d'un calendrier de trois à deux doses pour la vaccination des adultes. Par contre, des études de modélisation et de coût-efficacité comparant un calendrier à deux doses à un calendrier à trois doses chez des préadolescents et adolescents ont indiqué que l'administration d'une troisième dose ne serait plus rentable si la durée de protection d'un calendrier à deux doses était d'au moins 20 ans(59–61).

À l'aide d'un modèle mathématique qui simule l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, Burger et coll.(62) ont estimé le nombre cumulé d'infections aux VPH ayant mené à un cancer selon l'âge, stratifié par génotype de VPH (VPH 16 par rapport aux autres génotypes de VPH) ainsi que la réduction directe de l'incidence du cancer selon l'âge (9–45 ans). Cette modélisation a porté sur la réalité américaine où la couverture vaccinale est plus basse que celle observée au Québec. Le modèle a fait la projection selon laquelle parmi tous les cancers du col de l'utérus, 50 % et 75 % des femmes ont contracté leur infection aux VPH ayant causé un cancer à l'âge de 21 ans et 31 ans, respectivement. Dans une analyse similaire, Laprise et coll.(63) ont projeté que 50 % et 75 % des femmes ont contracté leur infection aux VPH ayant causé un cancer à l'âge de 20 ans et 24 ans, respectivement. Les infections au VPH 16 ont été contractées à un âge plus précoce. Ces deux études ont conclu que bien que de nouvelles infections aux VPH et des précancers puissent survenir tout au long de la vie d'une femme, seule une petite proportion sont contractées chez les femmes de 26 ans et plus et sont évitables par la vaccination. De plus, Laprise et coll. concluent que la vaccination à trois doses contre les VPH chez les adultes de plus de 26 ans aux États-Unis ne serait pas coût-efficace(63).

CONFORMITÉ

Au Royaume-Uni, le comité d'experts en immunisation (JCVI) a émis une recommandation intérimaire visant à réduire le nombre de doses de leurs calendriers de vaccination contre les VPH(6). Les recommandations finales sont à venir. Le JCVI a conclu qu'il n'y a aucune raison de continuer avec trois doses chez les personnes âgées de plus de 15 ans et que le programme devrait passer à un calendrier à deux doses pour ces groupes d'âge, y compris chez les HARSAH(64). Ce comité a convenu que les données examinées montraient une efficacité équivalente entre une et deux doses pour les vaccins bivalent et quadrivalent indiquant qu'un calendrier à une dose était la voie à prendre pour les préadolescents. Le comité a par contre souligné le nombre de données plus limitées pour le vaccin 9-valent(6).

Le JCVI a également noté que la protection était presque exclusivement médiée par les anticorps avec un seuil de protection non défini, mais nettement inférieur à celui détecté par les tests de routine, persistant même après la disparition des anticorps, comme démontré pour le VPH 18 chez les femmes vaccinées avec le vaccin quadrivalent (Gardasil®). La durée de la protection chez les adolescents vaccinés à l'aide d'un calendrier à deux doses (séparés par un minimum de six mois) semblait similaire à un calendrier à trois doses. Selon le comité, l'exemple le plus près de la protection offerte par la vaccination contre les VPH est probablement celui observé pour le vaccin contre l'hépatite A, où la protection est d'au moins 25 ans et possiblement à vie, avec au moins une dose de vaccin, même en l'absence d'anticorps mesurables(6).

L'OMS, par l'entremise de son comité d'experts en immunisation (**SAGE**), a également émis une recommandation qui ouvre la porte à un calendrier comportant une seule dose pour les plus jeunes et deux doses pour les adultes. Cet organisme maintient son point focal sur la vaccination des filles et des femmes contre les VPH et recommande(5) :

- Calendrier à une ou deux doses pour les filles âgées de 9 à 14 ans;
- Calendrier à une ou deux doses pour les jeunes femmes âgées de 15 à 20 ans;
- Calendrier à deux doses à 6 mois d'intervalle pour les femmes de 21 ans ou plus;
- Les personnes immunodéprimées, y compris celles vivant avec le VIH, devraient recevoir trois doses, si possible, et sinon au moins deux doses. Il existe des preuves limitées concernant l'efficacité d'une dose unique dans ce groupe.

L'homologation des vaccins contre les VPH au Canada est toujours à trois doses et à notre connaissance, la majorité des autres comités d'experts continuent de recommander un calendrier à trois doses chez les personnes âgées de 15 ans et plus au moment d'initier leur vaccination(48,49,51,65).

ACCEPTABILITÉ ET FAISABILITÉ

Pour les programmes nécessitant plusieurs doses de vaccins, les couvertures vaccinales sont généralement supérieures pour la première dose et diminuent pour les doses subséquentes(66–68). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : manque d'information sur la nécessité de recevoir les doses suivantes, intervalle et absence de stratégies de rappel des rendez-vous de vaccination, absence de relance en cas de rendez-vous de vaccination manqués,

perception d'être bien protégé(e) avec une seule dose, etc. La réduction du nombre de doses aura donc certainement un impact positif sur la faisabilité du programme.

Le nombre de doses n'est généralement pas un déterminant majeur de l'acceptabilité du vaccin contre les VPH. Les principales barrières à l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH demeurent la crainte des effets secondaires, une faible perception de l'importance de la vaccination, l'absence de recommandations de la part d'un professionnel de la santé et des attitudes négatives à l'égard de la vaccination(69–71). Les efforts pour informer les clientèles ciblées par le programme de la disponibilité du vaccin et pour diminuer les barrières à l'accès aux services de vaccination devront donc être maintenus.

À titre d'information, entre 2007 et 2022, environ 100 000 doses de vaccins contre les VPH ont été administrées et saisies au registre de vaccination du Québec parmi les personnes âgées de 18 à 26 ans, dont 77 000 chez des femmes. Avant l'année 2016, parmi les hommes de ce groupe d'âge, très peu de doses avaient été administrées, soit entre 20 et 370 par année. Depuis 2016, on observe une augmentation des doses reçues et saisies au registre de vaccination parmi les hommes de ce groupe d'âge, soit entre 1 800 et 3 800 doses par année. L'année 2016 représente l'année de l'ajout de la vaccination gratuite contre les VPH pour les hommes âgés de 26 ans et moins ayant des relations avec d'autres hommes et ceux vivant avec le VIH. Toujours entre 2007 et 2022, un peu moins de 100 000 doses ont également été administrées à des personnes âgées de 27 ans et plus, dont environ 78 000 parmi des femmes. Dans ce groupe d'âge, le nombre de doses administrées augmente chaque année, tant chez les femmes que chez les hommes. Il est à noter que le nombre de doses de vaccins contre les

VPH saisies au registre de vaccination pourrait sous-estimer le nombre réel de doses ayant été administrées, particulièrement pour les groupes non visés par le programme public (communication personnelle écrite, Eveline Toth, MSSS, 15 juin 2022).

RECOMMANDATIONS

Plusieurs données indiquent que des calendriers à une seule dose procurent une très bonne protection, particulièrement chez les personnes vaccinées avant l'âge de 18 ans. Des données indiquent que cette protection est très bonne également chez les personnes vaccinées à l'âge adulte et prévient les infections aux VPH qui auraient pu être acquises après leur vaccination. Cependant, pour garder un filet de sécurité, à cette étape, le CIQ recommande de passer d'un calendrier utilisant trois doses à un calendrier utilisant deux doses espacées de six mois ou plus (minimum de cinq mois) pour les personnes immunocompétentes âgées de 18 ans et plus, incluant les HARSAH. Le CIQ recommande que les calendriers pour les personnes immunodéprimées ou vivant avec le VIH (peu importe le décompte des CD4) demeurent inchangés, avec un total de trois doses. Pour ces différents groupes, le CIQ recommande de maintenir l'utilisation du vaccin nonavalent.

Le CIQ recommande pour le moment que le calendrier pour les personnes âgées de moins de 18 ans immunocompétentes demeure inchangé. Bien que le comité du Royaume-Uni (JCVI) et celui de l'OMS (SAGE) aient fait une recommandation permissive en faveur d'un calendrier à une seule dose chez les préadolescents, le CIQ continue de recommander le calendrier comportant une dose de nonavalent en quatrième année du primaire, suivie, cinq ans plus tard d'une dose du vaccin bivalent pour la vaccination scolaire(45). Cette recommandation sera réévaluée avant 2024, année où les premiers jeunes n'ayant reçu qu'une seule dose en quatrième année du primaire arriveront en troisième année du secondaire. D'ici là, le CIQ suivra l'accumulation des données sur l'efficacité d'un calendrier à une seule dose.

Le CIQ réitère que pour obtenir les gains maximaux, la vaccination contre les VPH devrait idéalement être administrée avant le début de relations sexuelles, soit durant la préadolescence ou la jeune adolescence.

RÉFÉRENCES

1. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edward KM. Plotkin's Vaccines [Internet]. 7th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2017. 1720 p. Disponible : <https://www.elsevier.com/books/T/A/9780323357616>
2. Public Health Agency of Canada. Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines [Internet]. 2012. Disponible : <https://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/assets/pdf/12vol-38-acs-dcc-1-eng.pdf>
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Calendriers de vaccination - Vaccination des enfants âgés de 3 mois à moins de 1 an [Internet]. 2021. Disponible : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-calendriers-de-vaccination/vaccination-des-enfants-ages-de-3-mois-a-moins-de-1-an/>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) of a 2-dose schedule for human papillomavirus (HPV) vaccination [Internet]. 2019. Disponible : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hpv-2-dose.html>
5. World Health Organization. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer [Internet]. 2022. Disponible : [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)
6. Department of Health & Social Care. JCVI interim advice on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme [Internet]. 2022. Disponible : <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-interim-advice/jcvi-interim-advice-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>
7. Gouvernement du Canada. Vaccin contre le virus du papillome humain : Guide canadien d'immunisation [Internet]. 2017. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-9-vaccin-contre-virus-papillome-humain.html>
8. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, *et al.* HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Preventive Medicine*. 2021;144:106399.
9. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccination Recommendations [Internet]. 2021. Disponible : <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
10. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):681-92.
11. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmay PO, Basu P, Prabhu P, *et al.* Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32):4783-91.
12. Government of Canada. Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule [Internet]. 2015. Disponible : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html>
13. Brotherton JML. Rationalizing the HPV vaccination schedule: A long road to a worthwhile destination. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100190.
14. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2016;213(9):1444-54.

15. Giuliano AR, Viscidi R, Torres BN, Ingles DJ, Sudenga SL, Villa LL, *et al.* Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Research*. 2015;1:109-15.
16. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, *et al.* Comparison of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 6 Capsid Antibody Responses Following Incident Infection. *J INFECT DIS*. 2000;181(6):1911-9.
17. Petersen LK, Restrepo J, Moreira ED, Iversen OE, Pitisuttithum P, Van Damme P, *et al.* Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine – A combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Research*. 2017;3:105-15.
18. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, *et al.* Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100401.
19. Bonanni P, Boccalini S, Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: A review of the evidence. *Vaccine*. 2009;27:A46-53.
20. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Seminars in Cancer Biology*. 1996;7(6):373-82.
21. Leung TF, Liu APY, Lim FS, Thollot F, Oh HML, Lee BW, *et al.* Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9–14 years: Results to month 12 from a randomized trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(7):1689-702.
22. Boxus M, Lockman L, Fochesato M, Lorin C, Thomas F, Giannini SL. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix® vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine*. mai 2014;32(26):3232-6.
23. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, *et al.* Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):67-77.
24. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, *et al.* Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(2):205-12.
25. Nicoli F, Mantelli B, Gallerani E, Telatin V, Squarzon L, Masiero S, *et al.* Effects of the age of vaccination on the humoral responses to a human papillomavirus vaccine. *npj Vaccines*. 2022;7(1):37.
26. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, *et al.* Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1038-46.
27. Tsang SH, Schiller JT, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, Schussler J, *et al.* HPV16 infection decreases vaccine-induced HPV16 antibody avidity: the CVT trial. *npj Vaccines*. 2022;7(1):40.
28. Schiller JT, Lowy DR. Raising Expectations For Subunit Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;211(9):1373-5.
29. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, *et al.* Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):775-86.
30. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, *et al.* Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518-29.

31. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwanji G, Kreimer AR, *et al.* Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38(6):1302-14.
32. Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, Lewis RM, Crane B, Querec TD, *et al.* Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(6):910-8.
33. Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Kjaer SK. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550 000 Young Girls. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):676-82.
34. Brotherton JML, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, *et al.* Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100177.
35. Acuti Martellucci C, Nomura S, Yoneoka D, Ueda P, Brotherton J, Canfell K, *et al.* Human papillomavirus vaccine effectiveness within a cervical cancer screening programme: cohort study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2021;128(3):532-9.
36. Sonawane K, Nyitray AG, Nemitlu GS, Swartz MD, Chhatwal J, Deshmukh AA. Prevalence of Human Papillomavirus Infection by Number of Vaccine Doses Among US Women. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1918571.
37. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018;36(32):4806-15.
38. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, Park IU, Niccolai LM, Bennett NM, *et al.* Effectiveness of 1, 2, and 3 Doses of Human Papillomavirus Vaccine Against High-Grade Cervical Lesions Positive for Human Papillomavirus 16 or 18. *American Journal of Epidemiology*. 2020;189(4):265-76.
39. Markowitz L, Drolet M, Lewis R, Lemieux-Mellouki P, Perez N, Jit M, *et al.* Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness by Number of Doses: Updated Systematic Review of Data from National Immunization Programs [Internet]. 2022. Disponible : <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/7814112>
40. Jones DW, Changalucha J, Whitworth H, Pinto LA, Mutani P, Indangasi J, *et al.* Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian Girls - the DoRIS Randomised Trial. *SSRN Journal* [Internet]. 2022; Disponible : <https://www.ssrn.com/abstract=4055429>
41. Baisley KJ, Whitworth HS, Changalucha J, Pinto L, Dillner J, Kapiga S, *et al.* A dose-reduction HPV vaccine immunobridging trial of two HPV vaccines among adolescent girls in Tanzania (the DoRIS trial) – Study protocol for a randomised controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*. 2021;101:106266.
42. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, *et al.* Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evidence* [Internet]. 2022;1(5). Disponible : <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100056>
43. Zeng Y, Moscicki AB, Sahasrabuddhe VV, Garcia F, Woo H, Hsu CH, *et al.* A prospective, single-arm, open-label, non-randomized, phase IIa trial of a nonavalent prophylactic HPV vaccine to assess immunogenicity of a prime and deferred-booster dosing schedule among 9–11 year-old girls and boys – clinical protocol. *BMC Cancer*. 2019;19(1):290.
44. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Schiller J, Ouakki M, *et al.* Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a *post hoc* analysis of two clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(7-8):1980-5.

45. Comité sur l'immunisation du Québec. Reprise des activités de vaccination en milieu scolaire dans le contexte de la COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3063-reprise-vaccination-milieu-scolaire-covid19.pdf?msckid=353d6620c9cb11ec9579b357f558c504>
46. Ministère de la Santé et des Services sociaux. VPH: vaccin contre les virus du papillome humain [Internet]. 2022. Disponible : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/vph-vaccin-contre-les-virus-du-papillome-humain/>
47. Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, Pitisuttithum P, Ulied A, Varman M, *et al.* Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Research*. 2020;10:100203.
48. Merck. Monographie Gardasil [Internet]. 2022. Disponible : https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL-PM_E.pdf
49. Merck. Monographie Gardasil-9 [Internet]. 2022. Disponible : https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL_9-PM_E.pdf
50. National Cancer Institute. PRIMAVERA*-ESCUDDO Trial to Compare One Dose of Bivalent HPV Vaccine to Three Doses of Quadrivalent Vaccine [Internet]. 2022. Disponible : <https://dceg.cancer.gov/research/cancer-types/cervix/primavera>
51. GlaxoSmithKline Inc. CERVARIX Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted) [Internet]. 2019. Disponible : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049796.PDF
52. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, *et al.* Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43.
53. FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-27.
54. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9580):2161-70.
55. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(10):1329-35.
56. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, *et al.* HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
57. Kaczmarczyk KH. The impact of HPV vaccination on the prevention of oropharyngeal cancer: A scoping review. *Community Dental Health*. 2022;39(1):14-21.
58. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, *et al.* Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016;316(22):2411-21.
59. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, *et al.* Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: A transmission-dynamic modelling study. *Vaccine*. 2014;32(44):5845-53.
60. Laprise JF, Markowitz LE, Chesson HW, Drolet M, Brisson M. Comparison of 2-Dose and 3-Dose 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Schedules in the United States: A Cost-effectiveness Analysis. *J Infect Dis*. 2016;214(5):685-8.

61. Department of Health & Social Care. Single dose of HPV vaccine: JCVI interim advice [Internet]. 2022. Disponible : <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-interim-advice>
62. Burger EA, Kim JJ, Sy S, Castle PE. Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced Cervical Cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):893-9.
63. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É, *et al*. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):22-9.
64. UK Health Security Agency. HPV immunisation programme: changes from April 2022 letter [Internet]. 2022. Disponible : <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-immunisation-programme-changes-from-april-2022-letter/hpv-immunisation-programme-changes-from-april-2022-letter#:~:text=from%201%20April%202022%2C%20those,apart%20to%20be%20fully%20vaccinated>
65. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccine Schedule and Dosing [Internet]. 2021. Disponible : <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/schedules-recommendations.html>
66. Gallagher KE, Kadokura E, Eckert LO, Miyake S, Mounier-Jack S, Aldea M, *et al*. Factors influencing completion of multi-dose vaccine schedules in adolescents: a systematic review. *BMC Public Health*. 2016;16(1):172.
67. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Vaccination en milieu scolaire [Internet]. 2019. Disponible : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/flashvigie/FlashVigie_vol14_no7.pdf
68. Kiely M, Ouakki M, Audet D, De Serres G, Guay M. Étude sur la couverture vaccinale des enfants québécois âgés de 1 an, 2 ans et 7 ans en 2019 [Internet]. 2021. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2776>
69. Karafillakis E, Simas C, Jarrett C, Verger P, Peretti-Watel P, Dib F, *et al*. HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(7-8):1615-27.
70. Lanning B, Golman M, Crosslin K. Improving Human Papillomavirus Vaccination Uptake in College Students: A Socioecological Perspective. *American Journal of Health Education*. 2017;48(2):116-28.
71. Dubé E, Gagnon D, Clément P, Bettinger JA, Comeau JL, Deeks S, *et al*. Challenges and opportunities of school-based HPV vaccination in Canada. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(7-8):1650-5.

ANNEXE 1 SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS DES RÉVISEURS EXTERNES DU PRÉSENT AVIS

Eduardo Franco

- Honoraires reçus d'Elsevier pour maintenir l'équipe éditoriale de deux revues médicales (Preventive Medicine et Preventive Medicine Reports).
- Honoraires reçus d'eLife Sciences Publications, Ltd., pour le travail de rédacteur en chef d'eLife.
- Consultant rémunéré occasionnellement pour Merck et GSK sur les vaccins VPH, pour Roche, Abbott, Qiagen et BD sur les diagnostics VPH.
- Trois subventions initiées par le chercheur de Merck versées à mon établissement pour soutenir partiellement la recherche sur les VPH dans mon unité (pour compléter le financement des IRSC et des NIH).
- Programme de recherche complet financé par les IRSC, NIH, INCC, CRS, CCSRI, FRQS; bourses salariales : scientifique émérite des IRSC, Chercheur national FRQS, Chaire James McGill, Chaire dotée Minda de Gunzburg.

Paul Brassard

Paul Brassard a déclaré avoir reçu des honoraires de consultation pour Becton Dickinson sans aucun lien avec le présent document.

François Coutlée

François Coutlée a déclaré avoir eu dans le passé deux subventions de recherche payées à son institution des compagnies Merck et Becton Dickinson.

Comité sur l'immunisation du Québec

MEMBRES ACTIFS

Sapha Barkati

Centre universitaire de santé McGill

Julie Bestman-Smith

Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital
de l'Enfant Jésus

Nicholas Brousseau

Rodica Gilca

Vladimir Gilca

Gaston De Serres

Philippe De Wals

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques, Institut national de
santé publique du Québec

Michaël Desjardins

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Caroline Quach-Thanh, Présidente

Bruce Tapiéro

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

MEMBRES DE LIAISON

Dominique Biron

Représentante de la Fédération des médecins
omnipraticiens du Québec

Ngoc Yen Giang Bui

Représentante du Comité consultatif québécois sur
la santé des voyageurs

Hélène Gagné

Représentante de la Table de concertation nationale
en maladies infectieuses

Catherine Guimond

Représentante du Réseau des responsables en
immunisation

Monique Landry

Représentante du Groupe sur l'acte vaccinal du MSSS
(GAV)

Marc Lebel

Représentant de l'Association des pédiatres du
Québec

Benoît Morin

Représentant de l'Association québécoise des
pharmaciens propriétaires

Institut national de santé publique du Québec

Lina Perron

Représentante de la Direction de la prévention et du
contrôle des maladies infectieuses, Ministère de la
Santé et des Services sociaux

Eveline Toth

Représentante de la Direction générale adjointe de la
protection de la santé publique, Ministère de la
Santé et des Services sociaux

MEMBRES D'OFFICE

Dominique Grenier

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques, Institut national de
santé publique du Québec

Judith Fafard

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

Calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain pour les personnes âgées de 18 ans et plus au Québec

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec
Chantal Sauvageau
Vladimir Gilca
Direction des risques biologiques

COLLABORATEURS

Ève Dubé
Direction des risques biologiques
Marie-Hélène Mayrand
Départements d'obstétrique-gynécologie et de médecine
sociale et préventive
Université de Montréal et Centre de recherche du CHUM
Marc Brisson
Mélanie Drolet
Jean-François Laprise
Centre de recherche du CHU de Québec
Université Laval

RÉVISEURS

Paul Brassard
Centre d'épidémiologie clinique, Hôpital général Juif,
Montréal
François Coutlée
Département de microbiologie et immunologie,
Université de Montréal, Centre de recherche du CHUM et
service de Biologie Moléculaire du CHUM
Eduardo Franco
Division d'épidémiologie du cancer, Université McGill

MISE EN PAGE

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques

*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 – 4^e trimestre 2022
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-93043-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2022)

N° de publication : 3242