

# Calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain pour les personnes âgées de 20 ans et moins au Québec

**AVIS ET RECOMMANDATIONS**

**FÉVRIER 2024**

**COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC**

**AVIS SCIENTIFIQUE**

## **AUTEURS ET AUTRICE**

Comité sur l'immunisation du Québec  
Chantal Sauvageau, médecin-conseil  
Direction des risques biologiques

## **COLLABORATION**

Marie-Hélène Mayrand, médecin-conseil  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Iulia Gabriela Ionescu, conseillère scientifique  
Marilou Kiely, conseillère scientifique spécialisée  
Étienne Racine, médecin-conseil  
Nicholas Brousseau, médecin-conseil  
Unité scientifique immunisation  
Direction des risques biologiques  
Institut national de santé publique  
Ève Dubé, professeure agrégée  
Catherine Wolfe, médecin-résidente en santé publique et médecine préventive  
Université Laval  
Marc Brisson, professeur titulaire  
Éléonore Chamberland, modélisatrice mathématique  
Mélanie Drolet, épidémiologiste  
Jean-François Laprise, modélisateur mathématique  
Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval

Carol-Anne Roy-Chevalier, conseillère scientifique  
Elisabeth Parenteau, conseillère scientifique  
Unité scientifique ITSS, Équipe diversité sexuelle et pluralité des genres  
Direction des risques biologiques  
Institut national de santé publique

Karl Forest-Bérard, conseiller scientifique  
Affaires publiques, communication et transfert des connaissances, Secrétariat général  
Institut national de santé publique

## **RÉVISION**

François Coutlée, professeur titulaire  
Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal  
Centre de recherche du CHUM et service de Biologie Moléculaire du CHUM  
Eduardo Franco, directeur  
Division d'épidémiologie du cancer, Université McGill

Les réviseurs ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

Les auteurs ainsi que les membres du comité scientifique et réviseurs ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts. Les situations à risque de conflits d'intérêts ainsi que les mesures qui ont été prises sont présentées à l'annexe 1.

## **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](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

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

Dépôt légal – 2<sup>e</sup> trimestre 2024  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-97658-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2024)

## 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

Philippe De Wals

Marilou Kiely

Étienne Racine

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

Michaël Desjardins  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Jesse Papenburg  
Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

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

Alain Jutras  
Représentant des directeurs de vaccination

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

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

Annie Payette  
Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage  
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

Brigitte Paquette  
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

## AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie-James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

La collection *Avis et recommandations* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apprécient les meilleures connaissances scientifiques disponibles et y ajoutent une analyse contextualisée recourant à divers critères et à des délibérations pour formuler des recommandations.

Le présent avis scientifique porte sur la vaccination contre les virus du papillome humain (VPH). Il fournit des recommandations concernant le calendrier de vaccination. Il a été élaboré par le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ). Avant la mise en ligne de l'avis, une présentation des données et des recommandations ainsi qu'un échange a eu lieu avec des membres d'associations médicales particulièrement intéressés par le présent avis.

Ce document s'adresse au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec ainsi qu'à ses partenaires, de même qu'aux professionnel(le)s et gestionnaires des équipes de vaccination des établissements de santé.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES .....</b>	<b>IV</b>
<b>FAITS SAILLANTS .....</b>	<b>1</b>
<b>1 CONTEXTE ET OBJECTIFS .....</b>	<b>3</b>
<b>2 NOTIONS THÉORIQUES ET RÉSUMÉ DES DONNÉES PRÉSENTÉES DANS LA NOTE DE SYNTHÈSE DE L'OMS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 DONNÉES DISPONIBLES DEPUIS LA NOTE DE SYNTHÈSE DE L'OMS ET L'AVIS DU CIQ DE 2022 .....</b>	<b>5</b>
<b>4 ÉTUDE KEN SHE.....</b>	<b>6</b>
<b>5 ÉTUDE QUÉBÉCOISE SUR L'IMMUNOGÉNÉICITÉ D'UNE DOSE DE VACCIN CONTRE LES VPH SUIVIE D'UNE SECONDE DOSE DE VACCIN CONTRE LES VPH 3 À 10 ANS PLUS TARD CHEZ DES FILLES ET DES GARÇONS .....</b>	<b>7</b>
<b>6 ÉTUDE SUR LA PRÉVALENCE DES VPH CHEZ DES GARÇONS QUÉBÉCOIS NON VACCINÉS.....</b>	<b>9</b>
<b>7 DONNÉES SPÉCIFIQUES POUR LA POPULATION MASCULINE ET CELLES AYANT ÉVALUÉ L'EFFET DE LA VACCINATION SUR D'AUTRES SITES ANATOMIQUES QUE LE COL DE L'UTÉRUS .....</b>	<b>10</b>
<b>8 DURÉE D'EFFICACITÉ ET COMPARABILITÉ ENTRE LES VACCINS.....</b>	<b>11</b>
<b>9 ACCEPTABILITÉ.....</b>	<b>12</b>
<b>10 FAISABILITÉ.....</b>	<b>13</b>
<b>11 MODÉLISATION MATHÉMATIQUE D'UN CALENDRIER À UNE DOSE.....</b>	<b>14</b>
<b>12 CONFORMITÉ.....</b>	<b>15</b>
<b>13 RECOMMANDATIONS ET CONCLUSIONS .....</b>	<b>18</b>
<b>14 RÉFÉRENCES.....</b>	<b>20</b>
<b>ANNEXE 1 SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS DES RÉDACTEURS, COLLABORATEURS ET RÉVISEURS EXTERNES DU PRÉSENT AVIS .....</b>	<b>27</b>
<b>ANNEXE 2 RÉSUMÉ DES ÉTUDES CLINIQUES AYANT ÉVALUÉ UN CALENDRIER À UNE DOSE DE VACCIN CONTRE LES VPH .....</b>	<b>28</b>
<b>ANNEXE 3 IMPACT POTENTIEL DE PASSER D'UN PROGRAMME DE VACCINATION DE ROUTINE CONTRE LES VPH À DEUX DOSES À UNE SEULE DOSE AU QUÉBEC : UNE ÉTUDE DE MODÉLISATION MATHÉMATIQUE .....</b>	<b>29</b>

## LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
DP	Durée moyenne de protection
EV	Efficacité vaccinale
HARSAH	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes
IC	Intervalle de confiance
LLPC	<i>long-lived plasma cells</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PIQ	Protocole d'immunisation du Québec
TMGs	Titres moyens géométriques
VLP	<i>Virus like particles</i>
VPH	Virus du papillome humain

## FAITS SAILLANTS

En 2020, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) avait recommandé l'utilisation d'un calendrier allongé de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) avec une dose du vaccin nonavalent administrée en 4<sup>e</sup> année du primaire et une dose du vaccin bivalent administrée en 3<sup>e</sup> secondaire. Le CIQ avait précisé que cette 2<sup>e</sup> dose serait offerte seulement si elle était jugée nécessaire. La première cohorte de jeunes n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin en 4<sup>e</sup> année du primaire arrivera en 3<sup>e</sup> secondaire en septembre 2024. L'objectif du présent avis est de formuler des recommandations sur la pertinence de l'administration de la 2<sup>e</sup> dose prévue en 3<sup>e</sup> secondaire.

Il existe des études observationnelles et cliniques (incluant un essai clinique randomisé KEN SHE) indiquant que l'efficacité vaccinale d'une seule dose de vaccin contre les VPH est très élevée.

Même si les niveaux d'anticorps induits par une dose unique sont significativement inférieurs à ceux observés après l'administration de deux ou de trois doses, l'avidité (qualité) des anticorps ainsi que leur efficacité à prévenir les infections persistantes associées aux types vaccinaux sont comparables, durant 11 ans au moins après la vaccination.

Les études disponibles ayant évalué différents calendriers de vaccination (et plus particulièrement celui comportant une seule dose) ont surtout été réalisées chez des femmes. Par contre, des études cliniques, dont deux réalisées au Québec, indiquent que la réponse immunitaire est similaire pour l'ensemble des personnes vaccinées (filles et garçons).

Le nombre de doses n'est généralement pas le déterminant majeur de l'acceptabilité du vaccin contre les VPH. Les principales barrières demeurent la crainte des effets secondaires et l'absence d'une recommandation de la part d'un(e) professionnel(le) de la santé.

La réduction du nombre de doses de vaccin contre les VPH a le potentiel de simplifier le programme et de réduire son coût.

Une modélisation avec les spécificités du programme de vaccination contre les VPH du Québec a montré que si la protection demeure élevée à long terme avec une efficacité vaccinale de 90 % et une durée moyenne de protection d'au moins 25-30 ans, la vaccination de routine avec une dose permettrait de prévenir un nombre similaire de cancers à celui estimé pour la vaccination avec deux doses, sur une période de 100 ans.

Depuis la prise de position de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en décembre 2022, plusieurs pays ont adopté un programme de vaccination contre les VPH ne comptant qu'une seule dose.

Depuis l'implantation du programme de vaccination contre les VPH, le Québec jouit d'une bonne couverture vaccinale comportant au moins une dose (> 80 % dans toutes les régions du Québec) et d'une importante immunité de groupe. Ces deux éléments représentent un contexte favorable à un passage à un calendrier ne comprenant qu'une seule dose du vaccin. Le Royaume-Uni et l'Australie sont deux juridictions qui ont récemment modifié leur calendrier de vaccination contre les VPH pour passer de deux à une dose de vaccin pour les adolescent(e)s et les jeunes adultes, se basant sur une rationnelle semblable à celle présentée dans le présent document.

Dans ce contexte, le CIQ recommande :

- L'utilisation d'un calendrier à une dose du vaccin nonavalent contre les VPH pour les personnes immunocompétentes âgées de 9 à 20 ans.
- Le maintien des calendriers à deux doses espacées d'au moins six mois pour les personnes âgées de 21 ans et plus et de trois doses pour celles immunodéprimées ou vivant avec le VIH, peu importe l'âge.
- D'évaluer la possibilité d'étendre la gratuité de la vaccination jusqu'à l'âge de 20 ans.

Le CIQ réitère que pour obtenir les gains maximaux, la vaccination contre les VPH devrait être administrée avant le début de l'activité sexuelle, soit durant la préadolescence ou la jeune adolescence. Il insiste sur l'importance de renforcer les interventions visant à améliorer les couvertures vaccinales et à réduire les inégalités en matière de santé.

Le CIQ continuera de suivre les différentes données sur l'efficacité d'un calendrier à une seule dose et réévaluera ses recommandations, au besoin.

## 1 CONTEXTE ET OBJECTIFS

Avant la pandémie de COVID-19, deux doses de vaccins contre les VPH étaient recommandées en 4<sup>e</sup> année du primaire, avec un intervalle de six mois entre les doses. En 2020, l'émergence de la pandémie de COVID-19 a forcé la fermeture des écoles au printemps, rendant impossible l'administration de la 2<sup>e</sup> dose en 4<sup>e</sup> année du primaire. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) avait alors demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) si la 2<sup>e</sup> dose pouvait être donnée en 3<sup>e</sup> année du secondaire, cinq ans après la 1<sup>re</sup> dose, plutôt que de viser l'administration de la 2<sup>e</sup> dose dès que possible, une fois les écoles rouvertes.

Devant la quasi disparition des infections et lésions causées par les VPH de types vaccinaux chez les jeunes de moins de 20 ans, des données d'immunogénicité montrant une réponse similaire entre les calendriers à deux doses espacés de six mois ou de 3-8 ans, ainsi que des données croissantes montrant une efficacité élevée d'une seule dose de vaccin contre les VPH, le CIQ avait recommandé l'utilisation d'un calendrier mixte allongé avec une dose du vaccin nonavalent administrée en 4<sup>e</sup> année du primaire et une dose du vaccin bivalent en 3<sup>e</sup> secondaire. Le CIQ avait précisé que cette 2<sup>e</sup> dose serait administrée seulement si elle était jugée nécessaire(1).

La première cohorte de jeunes n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin en 4<sup>e</sup> année du primaire arrivera en 3<sup>e</sup> année du secondaire en septembre 2024. L'objectif du présent avis est de formuler des recommandations sur la pertinence de la 2<sup>e</sup> dose prévue en 3<sup>e</sup> secondaire.

Cet avis scientifique se base notamment sur les revues systématiques et narratives développées par le CIQ et d'autres comités d'expert(e)s. Le vocabulaire utilisé (par exemple pour identifier le sexe et le genre des participants) est rapporté tel que présenté dans la littérature. Les principales données d'efficacité portant sur un calendrier ne comportant qu'une seule dose de vaccin contre les VPH ont fait l'objet d'une revue systématique Cochrane(2). Cette dernière a soutenu la note de synthèse de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) publiée en décembre 2022 et décrite dans la section « Conformité »(3). Un avis récent du CIQ sur le calendrier de vaccination contre les VPH pour les personnes âgées de 18 ans et plus, publié à l'automne 2022, résume également les principales études ayant évalué l'efficacité et l'immunogénicité d'une seule dose de vaccin contre les VPH(4). Cet avis succédait à un autre avis du CIQ où la question de l'utilisation d'une seule dose de vaccin contre les VPH avait été discutée(5). Par ailleurs, les données diffusées après la publication des revues de l'OMS et du CIQ sont décrites plus en détail, notamment les résultats finaux de l'essai clinique randomisé KEN SHE mené au Kenya. Finalement, des données québécoises récentes et non encore publiées sur l'immunogénicité des vaccins contre les VPH chez des garçons et la prévalence des infections aux VPH chez les jeunes hommes peuvent soutenir l'élaboration de recommandations pertinentes et seront aussi décrites.

## 2 NOTIONS THÉORIQUES ET RÉSUMÉ DES DONNÉES PRÉSENTÉES DANS LA NOTE DE SYNTHÈSE DE L'OMS

La plausibilité biologique de l'efficacité élevée d'une dose unique de vaccins contre les VPH est décrite depuis déjà quelques années. Les antigènes des vaccins contre les VPH sont des protéines L1 auto-assemblées en particules de type virus (*virus like particles* : VLP) qui sont structurellement et immunochimiquement similaires aux virions authentiques. Alors que les vaccins sous-unitaires sont traditionnellement administrés selon une série vaccinale comportant au moins deux doses avec une approche *prime-boost*, la structure tridimensionnelle ordonnée des VLP VPH L1 induit des titres élevés et durables d'anticorps de liaison (*binding antibodies*) avec une seule dose. Les épitopes des lymphocytes B situés à la surface des VLP se lient aux cellules B naïves, conduisant à leur tour à une forte induction de plasmocytes de longue durée (*long-lived plasma cells* : LLPC)(6–8). De plus, même si les niveaux d'anticorps induits par une dose unique sont significativement inférieurs à ceux observés après l'administration de deux ou de trois doses, l'avidité (qualité) de ces anticorps ainsi que leur efficacité à prévenir les infections persistantes associées aux types vaccinaux sont comparables, jusqu'à au moins 11 ans après la vaccination(6,9–14). Il est également à noter que les titres d'anticorps mesurés après la vaccination, peu importe le nombre de doses, atteignent des niveaux supérieurs à ceux induits par l'infection naturelle(15,16).

En raison de l'histoire naturelle unique des infections aux VPH, une petite quantité d'anticorps apparaît suffisante pour neutraliser les VPH. Après une entrée via des microtraumatismes dans l'épithélium, le virus doit traverser de multiples changements conformationnels avant de pénétrer dans la cellule épithéliale. Ceci semble permettre aux anticorps exsudés localement de neutraliser le virus avant qu'il n'infecte les cellules(6,17). Une protection adéquate offerte par de faibles niveaux d'anticorps a également été démontrée dans des études animales(18).

### 3 DONNÉES DISPONIBLES DEPUIS LA NOTE DE SYNTHÈSE DE L'OMS ET L'AVIS DU CIQ DE 2022

Depuis la première publication en 2011(19) montrant une efficacité similaire entre des calendriers comportant une, deux ou trois doses du vaccin bivalent contre les VPH au Costa Rica, des études se sont intéressées à la réponse immunitaire et à l'efficacité clinique d'une seule dose des vaccins contre les VPH. Un tableau les résumant est présenté à l'annexe 2. Les premières études sur ce sujet n'avaient pas été prévues *a priori* pour évaluer un calendrier à une seule dose. Selon les études, différentes circonstances ont généré des groupes de participant(e)s n'ayant pas reçu les deux ou trois doses initialement prévues. Par exemple, l'étude indienne avait été conçue à l'origine comme un essai clinique contrôlé randomisé pour comparer l'immunogénicité et l'efficacité de deux doses espacées de six mois du vaccin quadrivalent contre les VPH, avec trois doses espacées de deux et six mois parmi des femmes âgées de 10 à 18 ans au recrutement(9,13,20). Malheureusement, la vaccination a dû être suspendue pour des raisons indépendantes de l'étude, lorsque 17 729 des 21 258 (83 %) filles éligibles avaient été recrutées, créant par défaut une étude de cohorte longitudinale prospective comportant quatre groupes de personnes vaccinées : 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 créé 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. La dernière publication de cette étude montre une efficacité élevée (> 90 %) et similaire entre une, deux ou trois doses, jusqu'à 10 ans de suivi(13).

Les premières études évaluant l'immunogénicité et l'efficacité d'une dose de vaccin contre les VPH ont porté sur les vaccins bivalent et quadrivalent. L'essai clinique DoRIS (Dose Reduction Immunobridging and Safety Study) a permis de faire le pont entre les premières études publiées avec les vaccins bivalent et quadrivalent et le vaccin nonavalent. Elle a montré que les niveaux, la cinétique et l'avidité des anticorps après une dose du vaccin nonavalent étaient comparables à ceux observés avec les premiers vaccins contre les VPH(12).

L'étude KEN SHE, décrite plus en détail ci-dessous, représente le premier essai clinique randomisé mis sur pied explicitement pour évaluer l'efficacité d'une seule dose.

## 4 ÉTUDE KEN SHE

Les caractéristiques de l'étude KEN SHE menée au Kenya et les résultats intérimaires publiés au suivi de 18 mois(21) sont décrits dans l'avis du CIQ de décembre 2022. En résumé, il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle mené auprès de 2 275 femmes âgées de 15 à 20 ans, sur la vaccination contre les VPH avec une seule dose de vaccin nonavalent ou bivalent par rapport à la vaccination contre le méningocoque. 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 des VPH vaccinaux au recrutement ainsi qu'au suivi de trois mois.

Les résultats finaux après 36 mois de suivi, publiés le 4 décembre 2023, ont montré 75 infections incidentes persistantes pour les types 16 ou 18 détectées dans la cohorte VPH 16/18 mITT : deux parmi les participantes attribuées au groupe bivalent, une parmi celles attribuées au groupe nonavalent et 72 parmi celles du groupe méningocoque. L'efficacité contre les VPH 16/18 du vaccin nonavalent (EV) était de 98,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 91,3 à 99,8 %;  $P \leq 0,0001$ ) et l'EV du bivalent était de 97,5 % (IC à 95 %, 90,0 à 99,4 %;  $P \leq 0,0001$ ). Quatre-vingt-neuf infections incidentes persistantes ont été détectées dans la cohorte VPH 16/18/31/33/45/52/58 mITT : cinq parmi les participantes attribuées au groupe nonavalent et 84 parmi celles du groupe méningocoque. L'EV du vaccin nonavalent pour les VPH 16/18/31/33/45/52/58 était de 95,5 % (IC à 95 %, 89,0 à 98,2;  $P < 0,0001$ )(22).

## 5 ÉTUDE QUÉBÉCOISE SUR L'IMMUNOGÉNÉICITÉ D'UNE DOSE DE VACCIN CONTRE LES VPH SUIVIE D'UNE SECONDE DOSE DE VACCIN CONTRE LES VPH 3 À 10 ANS PLUS TARD CHEZ DES FILLES ET DES GARÇONS

Les deux premières phases (I et II) de cette étude ont été réalisées entre 2016 et 2020 et ont évalué la réponse immunitaire à un calendrier allongé comportant une dose de vaccin **quadrivalent** et une dose du vaccin **nonavalent**, 3 à 10 ans (5,3 ans en moyenne) après la première dose de vaccin. Les 31 premières participantes ont fait l'objet d'une publication(23). Ces deux premières phases ont étudié la réponse immunitaire chez les filles et jeunes femmes. L'analyse globale des 60 participantes recrutées lors des phases I et II, incluant une réanalyse des 31 premières filles avec le même test sérologique (le diluant avait été modifié en 2020) que celui utilisé pour la phase III réalisée chez des garçons (et décrite juste après), a montré une détection d'anticorps chez 95 % des participantes pour les types 16 et 18, 3 à 10 ans après avoir reçu une dose du vaccin quadrivalent à un âge moyen de 11,4 ans. Avec l'administration d'une dose de vaccin nonavalent, 3 à 10 ans après la dose de vaccin quadrivalent (âge moyen de 16,6 ans), 100 % des participantes avaient des anticorps détectables et les ratios des titres moyens géométriques (TMGs) augmentaient de 135 et 106 fois pour les types 16 et 18, respectivement. La détection d'anticorps jusqu'à 10 ans après une seule dose de vaccin et les augmentations importantes des TMGs après la 2<sup>e</sup> dose témoignent de l'induction d'une mémoire immunitaire efficace dès la première dose.

Dans la phase III de l'étude, la persistance des anticorps contre les VPH après l'administration d'une dose de vaccin nonavalent en 4<sup>e</sup> année du primaire et l'impact d'une dose du vaccin bivalent administrée trois ans ou plus après la 1<sup>re</sup> dose ont été évalués. Des garçons de la région de la Capitale-Nationale, sans immunodépression et ayant reçu une seule dose de vaccin nonavalent (information confirmée au registre de vaccination) en 4<sup>e</sup> année de primaire (année scolaire 2020-2021 ou antérieure), ont été invités à participer à cette phase III.

Les garçons ont eu deux visites à un mois d'intervalle. Un prélèvement sanguin a été effectué durant chacune des visites. Lors de la première visite, une deuxième dose de vaccin contre les VPH (vaccin bivalent) a été administrée aux participants après le prélèvement sanguin.

Les sérologies ont été réalisées au laboratoire des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Atlanta, É.-U.) avec la plateforme multiplex IgG M9ELISA(24).

La séropositivité correspond à la proportion d'échantillons pour lesquels des anticorps étaient détectés pour chacun des neuf types de VPH contenus dans le vaccin nonavalent et inclus au test M9ELISA. Les TMGs d'anticorps ont été calculés parmi l'ensemble des prélèvements. Pour les quelques échantillons sans anticorps détectables, la valeur se situant à mi-chemin entre le seuil de détection (*Lower Limit Of Quantification : LLOQ*) pour chacun des types de VPH et la valeur zéro a été utilisée.

Au total, 139 garçons ayant reçu une dose du vaccin nonavalent depuis trois ans ou plus ont été recrutés et 139 ont reçu la dose du vaccin bivalent en plus de fournir les deux prélèvements sanguins. L'âge moyen des participants à la première et à la deuxième dose était de 9,6 ans et de 13,4 ans, respectivement. L'intervalle moyen entre la dose du vaccin nonavalent et celle du bivalent était de 3,8 ans. Le délai entre la dose du vaccin bivalent administrée à la première visite et le deuxième prélèvement sanguin était de 29,6 jours (1 mois), variant entre 28 et 35 jours.

Quatre ans après avoir reçu une dose du vaccin nonavalent, 96 % et 98 % des participants avaient des anticorps détectables pour les types 16 et 18, respectivement. Après l'administration d'une dose du vaccin bivalent quatre ans après la dose de nonavalent, 99-100 % des participants avaient des anticorps détectables pour les neuf types de VPH inclus au vaccin nonavalent et les ratios des TMGs augmentaient de 226 et 125 fois pour les types 16 et 18, respectivement.

Les résultats de cette étude permettent d'évaluer l'immunité conférée par une seule dose du vaccin au moment où les jeunes commencent leur vie sexuelle et sont à haut risque d'exposition aux VPH. L'étude permet également de générer des données sur la réponse immunitaire d'un calendrier à une et à deux doses espacées de quelques années, particulièrement chez les garçons (phase III de l'étude), groupe peu étudié jusqu'à maintenant. La séropositivité de 95 % et plus pour les types 16 et 18, tant chez les filles que chez les garçons et quel que soit le délai écoulé depuis la première dose du vaccin (quadrivalent chez les filles dans les phases I et II de l'étude et nonavalent chez les garçons dans la phase III), les données issues d'autres études indiquant un plateau dans les titres d'anticorps jusqu'à 16 ans après la vaccination(9,16,25-27) ainsi que la haute efficacité rapportée précédemment à la suite d'une et de deux doses de vaccins contre les VPH(13,14) sont très rassurantes.

## 6 ÉTUDE SUR LA PRÉVALENCE DES VPH CHEZ DES GARÇONS QUÉBÉCOIS NON VACCINÉS<sup>1</sup>

L'objectif de cette étude transversale était de mesurer la prévalence des VPH vaccinaux chez des garçons non vaccinés âgés de 16 à 20 ans. Lors de l'étude, qui a été réalisée en 2020-2021, ces garçons faisaient partie de cohortes d'âges pour lesquelles la vaccination, avec un vaccin quadrivalent, ne ciblait que les filles. Au total, 383 participants provenant de 14 régions du Québec ont complété tant le questionnaire que l'autoprélèvement. Un échantillon pénien autoprélevé, jugé valide pour le test de détection des VPH, a été obtenu pour 369 d'entre eux. L'âge moyen de ces 369 participants était de 18,9 ans. La majorité d'entre eux était née au Canada (90,5 %) et résidait dans la région de la Capitale-Nationale au moment de l'étude (57,7 %). La majorité (90,8 %) avait déjà eu des contacts sexuels avec une partenaire féminine, et dans une moindre mesure (16,3 %) avec un partenaire masculin.

La prévalence totale des VPH parmi les 369 tests valides reçus était de 18,4 %. Seuls deux VPH inclus au vaccin quadrivalent, soit un VPH 11 et un VPH 18, ont été identifiés (0,5 %). La prévalence des types vaccinaux inclus dans le vaccin nonavalent (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) était de 5,1 %. Les participants âgés de 19 à 20 ans et ceux ayant rapporté un plus grand nombre de partenaires sexuels à vie étaient proportionnellement plus nombreux à avoir un test positif pour au moins un type de VPH (tous types).

La très faible prévalence de VPH de types vaccinaux chez des garçons non vaccinés âgés de 16 à 20 ans suggère la présence d'une forte immunité de groupe au sein de cette tranche d'âge au Québec. Les garçons des cohortes d'âges ciblées par la vaccination des filles apparaissent protégés contre les VPH vaccinaux (vaccin quadrivalent donné entre 2008 et 2016) même s'ils n'ont pas eux-mêmes été vaccinés. Les résultats de cette étude soutiennent l'impact positif majeur de la vaccination contre les VPH sur la santé de la population québécoise.

---

<sup>1</sup> Présentation orale réalisée au CIQ de décembre 2023, rapport à paraître, résumé écrit dans le présent avis.

## 7 DONNÉES SPÉCIFIQUES POUR LA POPULATION MASCULINE ET CELLES AYANT ÉVALUÉ L'EFFET DE LA VACCINATION SUR D'AUTRES SITES ANATOMIQUES QUE LE COL DE L'UTÉRUS

Il y a moins d'études ayant évalué la vaccination contre les VPH chez les hommes. Par contre, une étude(28) a montré que les garçons avaient une réponse immunitaire légèrement plus forte que celle observée chez les filles après deux doses espacées de 6 ou 12 mois du vaccin nonavalent. De même, deux autres études, québécoises, ayant analysé la réponse après l'administration d'une dose du vaccin nonavalent, dont une présentée précédemment dans l'avis, ont montré des niveaux similaires d'anticorps entre les filles et les garçons(29). Avec les données disponibles, il n'y a pas lieu de craindre une moins bonne réponse chez les hommes que chez les femmes. D'autres comités d'experts en sont arrivés à la même conclusion(3,30,31).

La majorité des données disponibles sur l'efficacité d'une dose de vaccin contre les VPH a porté sur les sites anatomiques génitaux et surtout chez des femmes, comme c'est le cas pour les données portant sur l'histoire naturelle des infections et lésions causées par les VPH. Certains auteurs ont étudié d'autres sites anatomiques et ont montré une réduction importante des infections orales, de la papillomatose laryngée et des cancers de l'oropharynx grâce à la vaccination(32–34). Une sous-analyse d'une vaste étude menée en Inde s'est intéressée à la prévalence des infections orales en fonction du nombre de doses de vaccin. Les auteurs ont montré une réduction moindre des infections orales parmi le groupe de femmes qui avait reçu une dose de vaccin quadrivalent en comparaison à celles en ayant reçu 2 ou 3(35). Dans cette analyse réalisée auprès d'un sous-échantillon de participantes ayant fourni un prélèvement oral (818 vaccinées et réparties en fonction du nombre de doses sur les 17 729 vaccinées de l'étude principale), les femmes n'ayant reçu qu'une seule dose avaient des caractéristiques différentes de celles des groupes ayant été vaccinés avec deux ou trois doses : elles avaient tendance à être plus âgées au moment du prélèvement oral et à avoir eu davantage de grossesses. La prévalence des types non vaccinaux était également plus élevée parmi le groupe n'ayant reçu qu'une seule dose, témoignant d'un risque possiblement plus élevé d'infections dans ce groupe et d'une activité sexuelle plus importante que ceux des autres groupes. Comme les auteurs le soulignaient, d'autres études portant sur l'efficacité de différents calendriers de vaccination sur la réduction des infections orales et des cancers oropharyngés apparaissent nécessaires. Un enjeu majeur des études portant sur les infections orales repose sur la faible prévalence de ces infections, peu importe le statut vaccinal, et en conséquence sur les nombres importants de participant(e)s à recruter pour atteindre une puissance statistique satisfaisante.

## 8 DURÉE D'EFFICACITÉ ET COMPARABILITÉ ENTRE LES VACCINS

Une étude de l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) réalisée en Inde et une autre étude réalisée au Costa Rica (*Costa Rica Vaccine Trial (CVT)*) ont montré la durabilité de l'immunogénicité d'une dose du vaccin quadrivalent et du vaccin bivalent avec des titres d'anticorps stables jusqu'à 10 et 16 ans respectivement (les deux études se poursuivent), ainsi qu'une efficacité contre les infections persistantes comparable à celle observée avec deux ou trois doses de vaccin(13,14). La plus longue durée d'efficacité publiée est de 14 ans et elle a porté sur un calendrier à trois doses du vaccin quadrivalent(36).

Les données d'études conçues pour étudier l'immunogénicité et l'efficacité d'une dose du vaccin nonavalent ou d'une deuxième dose différée(3,37) montrent que le vaccin nonavalent a les mêmes qualités que le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent en termes :

- 1) d'une haute efficacité contre les types vaccinaux de VPH;
- 2) de taux élevés de séroconversion;
- 3) d'une cinétique des anticorps qui montre une trajectoire de réponse en anticorps stable et similaire à celle observée pour les vaccins bivalents et quadrivalents.

L'essai clinique DoRIS (Dose Reduction Immunobridging and Safety Study) montre également que les niveaux, la cinétique et l'avidité des anticorps après une dose du vaccin nonavalent sont similaires à ceux observés dans d'autres études sur les vaccins contre les VPH, et ce, jusqu'à 36 mois après la dernière dose administrée(12).

La comparaison des résultats d'immunogénicité dans l'étude DoRIS et l'étude KEN SHE (*bridging*) a montré que la réponse immunitaire après une dose, observée dans l'étude DoRIS, n'était pas inférieure à celle observée dans l'étude KEN SHE. Dans l'étude KEN SHE, l'efficacité d'une dose unique observée à 18 et 36 mois a été supérieure à 97 % contre les sept types de VPH à haut risque inclus dans le vaccin nonavalent, lorsque le calcul de l'efficacité débutait six mois après la première dose (pour réduire l'inclusion d'infections prévalentes au moment de la vaccination), comme cela a été fait dans les études ayant évalué les calendriers à deux et trois doses.

## 9 ACCEPTABILITÉ

Pour les programmes nécessitant plusieurs doses de vaccins, les couvertures vaccinales ont tendance à être généralement supérieures pour la première dose et diminuent avec les doses subséquentes(38–40). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : absence des jeunes lors de la journée de vaccination à l'école, absence de relance en cas de rendez-vous de vaccination manqué, perception d'être bien protégé(e) avec une seule dose, etc.

Par ailleurs, le nombre de doses n'est généralement pas le 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(e) professionnel(le) de la santé et des attitudes négatives à l'égard de la vaccination(41–43). Il apparaît peu probable que les changements au nombre de doses recommandées aient un impact négatif sur l'acceptabilité de la vaccination.

Au Québec, le programme de vaccination contre les VPH a évolué au fil du temps. En 2012, la 3<sup>e</sup> dose initialement prévue en 3<sup>e</sup> secondaire n'a pas été offerte (deux doses sont administrées en 4<sup>e</sup> année depuis l'implantation du programme en 2008). En 2018, le calendrier a été modifié pour un calendrier mixte (une dose de vaccin nonavalent et une dose de vaccin bivalent) et en 2020, un calendrier mixte allongé a été mis en place pour lequel la 2<sup>e</sup> dose a été déplacée en 3<sup>e</sup> secondaire. Les jeunes reçoivent donc déjà une seule dose de vaccin en 4<sup>e</sup> année du primaire depuis l'année scolaire 2019-2020. Au fil des ans et malgré les modifications au calendrier de vaccination contre les VPH, les couvertures vaccinales sont demeurées assez stables, variant entre 75 et 80 %, et ce, depuis l'implantation du programme. Il demeure possible que la pandémie de COVID-19 et les campagnes de vaccination massives aient modifié la sensibilité de la population aux différents vaccins et calendriers de vaccination. Toutefois, les expert(e)s de l'Angleterre et de l'Australie, qui ont fait le passage à un calendrier à une seule dose au cours de la dernière année, n'observent pas d'enjeu d'acceptabilité ou de refus vaccinaux accrus (communications personnelles écrites Prof Julia Brotherton, Université de Melbourne, Australie et Prof Mary Ramsay, *Public Health England*, Angleterre). Les premières données de couverture vaccinale à la suite du changement de calendrier à une seule dose dans ces deux pays devraient être disponibles au printemps 2024.

Il sera opportun d'informer les professionnel(le)s de la santé les plus susceptibles de discuter de la vaccination contre les VPH avec la patientèle, notamment le personnel infirmier, les médecins de famille, les pédiatres, les gynécologues et les oto-rhino-laryngologistes, des données sous-tendant un éventuel changement de calendrier de vaccination contre les VPH.

## 10 FAISABILITÉ

La réduction du nombre de doses a aussi le potentiel de simplifier le programme et de réduire son coût en réduisant le nombre ou la longueur des visites à l'école par les vaccinateurs et vaccinatrices, les bouleversements que ces cliniques de vaccination peuvent entraîner dans le milieu scolaire, l'identification adéquate des jeunes ayant reçu une première dose ou aucune (lorsque vient le temps de donner la 2<sup>e</sup> dose), de même que le nombre de vaccins à administrer et à saisir dans le registre de vaccination. Plusieurs doses de vaccins sont actuellement prévues au calendrier de vaccination en 3<sup>e</sup> année du secondaire (dT, Men-C-ACWY, HB, VPH-2) en plus des vaccins pouvant être offerts après la vérification du carnet de vaccination (doses manquantes). Un nombre élevé de vaccins à administrer peut nuire à l'acceptabilité du programme de vaccination en général. Chaque dose doit avoir une pertinence et une plus-value claire.

Le passage à un calendrier ne comportant qu'une seule dose a également le potentiel de réduire les réactions indésirables (par exemple, douleur au site d'injection ou fièvre) pouvant survenir après l'administration de vaccins. Il apparaît important de rappeler que depuis l'homologation du premier vaccin contre les VPH (quadrivalent) en 2006, plus de 500 millions de doses de vaccins ont été administrées à l'échelle mondiale. La surveillance post homologation n'a révélé aucun problème de sécurité lié de façon causale à la vaccination, à l'exception des rares cas d'anaphylaxie(3).

## 12 MODÉLISATION MATHÉMATIQUE D'UN CALENDRIER À UNE DOSE

Le groupe de modélisation mathématique de l'Université Laval a réalisé une modélisation avec les spécificités du programme de vaccination contre les VPH du Québec. Les résultats ont été présentés aux membres du CIQ lors de sa rencontre de septembre 2023. Sommairement, si la protection demeure élevée à long terme, avec une efficacité vaccinale de 90 % contre les infections par les types de VPH inclus dans le vaccin et une durée moyenne de protection d'au moins 25-30 ans, la vaccination de routine avec une dose permettrait de prévenir un nombre similaire de cancers à celui estimé pour la vaccination avec deux doses sur une période de 100 ans. Si les études cliniques montrent une perte significative de protection avec une dose au cours des 10 prochaines années, ce qui apparaît peu probable, un retour à la vaccination de routine avec deux doses dans le milieu scolaire permettrait d'atténuer les pertes dans la prévention des cancers liés aux VPH. Un résumé des résultats de cette modélisation est présenté à l'annexe 3.

## 13 CONFORMITÉ

L'OMS, par l'entremise de son comité d'experts en immunisation (SAGE), a émis une recommandation en décembre 2022 qui ouvre la porte à un calendrier comportant une seule dose pour les jeunes âgé(e)s de 9 à 20 ans. Le comité recommande également d'utiliser un calendrier à deux doses dans toutes les tranches d'âge supérieures(3). Selon ce comité, les personnes immunodéprimées ou infectées par le VIH (quel que soit leur âge ou leur statut au regard du traitement antirétroviral) devraient recevoir au moins deux doses de vaccin contre les VPH (espacées d'au moins six mois), voire trois doses, si possible.

Au Royaume-Uni, le comité d'expert(e)s en immunisation (JCVI) a également émis une recommandation visant à réduire le nombre de doses pour leurs calendriers de vaccination contre les VPH(30). Ce comité a conclu 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 à privilégier pour les préadolescents. Le comité a par ailleurs souligné le nombre de données plus limitées pour le vaccin nonavalent.

Le JCVI rappelait que la note de synthèse de l'OMS (SAGE) sur l'utilisation d'un calendrier à une dose s'appliquait jusqu'à l'âge de 20 ans inclusivement et était basée essentiellement sur les données d'efficacité (> 95 %) d'une dose du vaccin nonavalent issues de l'essai clinique randomisé KEN SHE, ayant inclus 2 275 femmes âgées de 15 à 20 ans. Cette haute efficacité était présente malgré une réponse en anticorps plus faible observée dans ce groupe d'âge par rapport aux adolescent(e)s plus jeunes(44). Le programme de routine vise les adolescent(e)s, mais l'éligibilité à la vaccination gratuite s'étend jusqu'à l'âge de 25 ans. Le JCVI a estimé que l'efficacité du vaccin ne devrait pas être différente entre un(e) jeune de 20 ans et une personne âgée de 21 à 25 ans, bien que les avantages de la vaccination soient moindres chez les individus plus âgés.

Le JCVI a donc recommandé les calendriers suivants pour le programme de vaccination contre les VPH au Royaume-Uni :

- un calendrier à une dose pour le programme de routine pour les adolescents et le programme de vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) avant le 25<sup>e</sup> anniversaire;
- un calendrier à deux doses à partir de 25 ans dans le programme de vaccination des HARSAH (jusqu'à 45 ans);
- un calendrier à trois doses pour les personnes immunodéprimées et celles connues pour être séropositives (VIH).

Les membres du comité de vaccination de l’Australie (ATAGI) ont mis à jour leurs recommandations de vaccination contre les VPH en février 2023. Le programme scolaire, prévu à 12-13 ans dans ce pays, offre gratuitement une seule dose du vaccin nonavalent. Les jeunes qui n’ont pas pu être vaccinés à l’école peuvent se procurer gratuitement une dose de vaccin jusqu’à l’âge de 25 ans inclusivement, dans le cadre d’activités de rattrapage. Le comité a rappelé l’importance de vacciner idéalement avant le début de l’activité sexuelle(45,46).

Le Comité consultatif national de l’immunisation de l’Irlande a récemment publié une mise à jour des recommandations sur le nombre de doses de vaccin contre les VPH jugées nécessaires(47). Ce comité recommande maintenant :

- Une dose de vaccin contre les VPH pour les personnes âgées de 9 à 24 ans;
- Deux doses de vaccin contre les VPH pour les personnes âgées de plus de 25 ans;
- Trois doses de vaccin contre les VPH pour les personnes immunodéprimées.

Les Pays-Bas et l’Autriche ont fait une révision de leur programme de vaccination contre les VPH en janvier 2023. Ils considèrent, quant à eux, que les données disponibles sur le calendrier à une seule dose sont insuffisantes et recommandent un calendrier à deux ou trois doses, selon les groupes d’âge(48,49).

En date du 25 octobre 2023, plusieurs autres pays utilisaient un calendrier à une dose ou en avaient fait l’annonce(50) :

- **Afrique** : Burkina Faso, Cap-Vert, Eswatini, Malawi, Zambie, Cameroun, Tanzanie, Nigéria, Sierra Leone, Togo et Mozambique (2024);
- **Amériques** : Anguilla, Barbade, Bolivie, Guatemala, Guyanes, Jamaïque, Mexique, Pérou et les Îles Turques-et-Caïques;
- **Europe** : Royaume-Uni, Irlande, Albanie, Monténégro;
- **Asie du Sud-Est** : Bangladesh, Myanmar, Inde (2024);
- **Pacifique** : Australie, Cambodge, Samoa, Îles Solomon, Tonga, Tuvalu.

En guise de rappel, les monographies des vaccins contre les VPH homologués au Canada continuent de recommander des calendriers comportant trois doses de vaccins avec une ouverture des compagnies et de Santé Canada à l'utilisation d'un calendrier à deux doses pour la vaccination des préadolescent(e)s(51,52).

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) évalue la possibilité de recommander ou de considérer un calendrier de vaccination contre les VPH comportant une seule dose. Cet item se retrouve dans le plan de travail 2022-2024 du CCNI(53).

Au Québec, la couverture vaccinale est élevée chez les jeunes de 4<sup>e</sup> année et de 3<sup>e</sup> secondaire (environ 80 %)(39,54) et une importante immunité de groupe est observée dans des études québécoises(55–57), dont l'étude VPH prévalence garçons non encore publiée décrite précédemment. Ces deux éléments représentent un contexte favorable à un éventuel passage à un calendrier ne comprenant qu'une seule dose du vaccin nonavalent dans la province. Ils sont également présents au Royaume-Uni et en Australie, deux juridictions ayant récemment modifié leur calendrier de vaccination contre les VPH pour passer de deux à une dose de vaccin pour les adolescent(e)s et les jeunes adultes(58–61).

## 14 RECOMMANDATIONS ET CONCLUSIONS

Le CIQ considère que des données probantes de bonne qualité montrent qu'une seule dose de vaccin contre les VPH offre une protection élevée et similaire à celle induite par deux doses. Le CIQ juge peu probable que la situation change au cours des prochaines années. En effet, il existe déjà des études observationnelles et cliniques, incluant un essai clinique randomisé (étude KEN SHE), indiquant que l'efficacité vaccinale d'une dose ou plus est très élevée, au moins jusqu'à l'âge de 20 ans. De plus, il est attendu que la longue durée de protection déjà observée (au moins 11 ans) se maintienne dans le temps. Cette protection durable est liée à un niveau d'anticorps stable d'année en année. Il n'est pas biologiquement plausible que le niveau d'anticorps diminue soudainement au cours des prochaines années après avoir été constant pendant plus de 10 ans. Le niveau d'anticorps d'une dose unique est associé à une efficacité élevée contre l'infection persistante causée par les types de VPH vaccinaux et les lésions associées aux VPH. Pour l'ensemble des calendriers de vaccination, et particulièrement pour celui à une seule dose, les études ont surtout porté sur la prévention des infections et des lésions au niveau du col de l'utérus. Par contre, il existe suffisamment de données montrant une réponse similaire aux vaccins chez les garçons et les filles.

Dans ce contexte, le CIQ recommande :

- L'utilisation d'un calendrier à une dose du vaccin nonavalent contre les VPH pour les personnes immunocompétentes âgées de 9 à 20 ans inclusivement;
- Le maintien des calendriers à deux doses espacées d'au moins six mois pour les personnes âgées de 21 ans et plus et de trois doses pour celles immunodéprimées ou vivant avec le VIH, peu importe l'âge;
- D'évaluer la possibilité d'étendre la gratuité de la vaccination jusqu'à l'âge de 20 ans. Cela permettrait d'offrir le vaccin gratuitement à un plus grand nombre d'individus à un âge où plusieurs bénéfices sont encore présents et de simplifier le calendrier de vaccination en associant la gratuité des personnes immunocompétentes au calendrier à une seule dose.

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

Pour les personnes âgées de 21 ans et plus, le CIQ rappelle que l'administration d'une seule dose procure déjà une très bonne protection. Cette information se retrouve déjà au Protocole d'immunisation du Québec (PIQ), mais le CIQ suggère d'évaluer la pertinence de la déplacer dans la section portant sur l'administration des vaccins ou celle présentant les indications de vaccination.

Le CIQ rappelle aussi l'importance de prévoir des communications aux professionnel(le)s de la santé et à la population pour expliquer une éventuelle décision de ne pas donner la 2<sup>e</sup> dose de vaccin prévue en 3<sup>e</sup> secondaire, incluant une description des données scientifiques qui sous-tendent une telle orientation.

Avec un éventuel passage à un calendrier à une seule dose, il sera important de renforcer les efforts pour rejoindre toute personne non vaccinée en 4<sup>e</sup> année, lors des activités de rattrapage réalisées en 3<sup>e</sup> secondaire (vérification du carnet de vaccination). Les inégalités en matière de santé devront par ailleurs être étroitement surveillées, comme elles devraient l'être pour tous les autres programmes de vaccination. Une partie des ressources libérées grâce à la réduction des séances de vaccination devrait être réorientée vers des interventions qui renforcent la mise en œuvre des programmes, augmentent les couvertures vaccinales et tentent de réduire les inégalités. La vaccination offerte dans le milieu scolaire a été rapportée par plusieurs études, dont deux canadiennes, comme étant la meilleure stratégie pour soutenir une réduction des iniquités en santé(62–64). Une haute couverture vaccinale permet de générer une forte immunité de groupe qui apparaît particulièrement importante pour la protection indirecte des personnes immunodéprimées qui répondent souvent moins bien à la vaccination.

Le CIQ recommande de poursuivre l'évaluation du programme de vaccination par le maintien des études en cours et par l'ajout d'une surveillance des infections spécifiques aux VPH via les activités de dépistage du cancer du col au sein desquelles un test VPH est en voie d'être implanté(65). Si elle est couplée à un système d'information adéquat, la réalisation de tests VPH à grande échelle au Québec permettra de suivre la prévalence des types vaccinaux de VPH. Il apparaît également important de suivre l'évolution des cancers associés aux VPH au Québec. L'analyse la plus récente, publiée en 2018, présentait les données d'incidence des cancers associés aux VPH jusqu'à l'année 2010(66).

Les données continueront à s'accumuler grâce aux études en cours. En plus des études DoRIS et DEBS pour lesquelles des résultats finaux jusqu'à 60 mois de suivi sont prévus prochainement, le CIQ note qu'il existe à l'échelle mondiale de nombreuses autres études portant sur une dose unique, notamment : HOPE (Afrique du Sud), HANDS (Gambie), PRIMAVERA, ESCUDDO et PRISMA (Costa Rica) et une étude d'efficacité en Thaïlande(67). Le CIQ note que les résultats de la grande étude randomisée de non-infériorité (ESCUDDO) comparant une à deux doses avec les vaccins bivalent et nonavalent ne sont pas encore disponibles. En raison de la pandémie, le recrutement des 20 000 participantes a été retardé et les premiers résultats basés sur trois à quatre ans de suivi sont attendus d'ici 2025(68–70). Par contre, l'essai clinique randomisé KEN SHE réalisé auprès de 2 250 femmes âgées de 15 à 20 ans, décrit précédemment, dont les résultats finaux publiés récemment montraient une très haute efficacité d'une seule dose de vaccin (> 95 %), représente une source de données robuste soutenant la recommandation du présent avis(22).

Le CIQ continuera de suivre les différentes données sur l'efficacité d'un calendrier à une seule dose et réévaluera ses recommandations au besoin.

## 15 RÉFÉRENCES

1. Comité sur l'immunisation du Québec. Reprise des activités de vaccination en milieu scolaire dans le contexte de la COVID-19 [Internet]. Institut national de santé publique du Québec; 2020 [cité 16 janv. 2024]. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3063-reprise-vaccination-milieu-scolaire-covid19.pdf>
2. Henschke N, Bergman H, Buckley B, Cogo E, Petkovic J, Probyn K, *et al.* Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses [Internet]. Cochrane Response; 2022 mars [cité 16 janv. 2024] p. 87. Disponible sur : [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine/c14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf?sfvrsn=174858f6\\_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine/c14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf?sfvrsn=174858f6_1)
3. Organisation mondiale de la Santé. Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l'OMS (mise à jour de 2022) [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2022 [cité 16 janv. 2024]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
4. Comité sur l'immunisation du Québec. Calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain pour les personnes âgées de 18 ans et plus au Québec [Internet]. Institut national de santé publique du Québec; 2022 [cité 16 janv. 2024]. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3242>
5. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) [Internet]. Institut national de santé publique du Québec; 2018 [cité 16 janv. 2024]. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2368>
6. Longet S, Schiller JT, Bobst M, Jichlinski P, Nardelli-Haefliger D. A Murine Genital-Challenge Model Is a Sensitive Measure of Protective Antibodies against Human Papillomavirus Infection. *J Virol.* déc. 2011;85(24):13253-9.
7. Übelhart R, Hug E, Bach MP, Wossning T, Dühren-von Minden M, Horn AHC, *et al.* Responsiveness of B cells is regulated by the hinge region of IgD. *Nat Immunol.* mai 2015;16(5):534-43.
8. Quang C, Chung AW, Frazer IH, Toh ZQ, Licciardi PV. Single-dose HPV vaccine immunity: is there a role for non-neutralizing antibodies? *Trends Immunol.* oct. 2022;43(10):815-25.
9. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, *et al.* Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* janv 2016;17(1):67-77.
10. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, *et al.* Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1 févr. 2018;110(2):205-12.
11. Boxus M, Lockman L, Fochesato M, Lorin C, Thomas F, Giannini SL. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine.* 30 mai 2014;32(26):3232-6.

12. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, Pinto L, Mutani P, Indangasi J, *et al.* Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Global Health.* 1 oct. 2022;10(10):e1473-84.
13. 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. *Lancet Oncol.* nov. 2021;22(11):1518-29.
14. 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. *J Natl Cancer Inst.* 1 oct 2020;112(10):1038-46.
15. Chow EPF, Fairley CK, Zou H, Wigan R, Garland SM, Cornall AM, *et al.* Human Papillomavirus Antibody Levels Following Vaccination or Natural Infection Among Young Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis.* 25 août 2022;75(2):323-9.
16. Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, Bhatla N, Panicker G, Butt J, *et al.* Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine.* 4 janv. 2023;41(1):236-45.
17. Day PM, Kines RC, Thompson CD, Jagu S, Roden RB, Lowy DR, *et al.* In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe.* 16 sept 2010;8(3):260-70.
18. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, 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.* 21 juin 2007;25(26):4931-9.
19. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, *et al.* Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* sept 2011;12(9):862-70.
20. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey 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.* 6 août 2018;36(32 Pt A):4783-91.
21. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, *et al.* Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid.* juin 2022;1(5):EVIDoA2100056.
22. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, *et al.* Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. *Nat Med.* déc. 2023;29(12):3224-32.
23. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3-8 years later – an exploratory study. *Hum Vaccin Immunother.* 27 sept 2018;15(2):503-7.
24. Panicker G, Rajbhandari I, Gurbaxani BM, Querec TD, Unger ER. Development and evaluation of multiplexed immunoassay for detection of antibodies to HPV vaccine types. *J Immunol Methods.* févr. 2015;417:107-14.

25. Donken R, Dobson SRM, Marty KD, Cook D, Sauvageau C, Gilca V, *et al.* Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 15 août 2020;71(4):1022-9.
26. Nygård M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, *et al.* Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* août 2015;22(8):943-8.
27. Romero B, Herrero R, Porras C, Hildesheim A, Ocampo R, Cortes B *et al.* Durability of HPV-16/18 antibodies 16 years after a single dose of the bivalent vaccine: the Costa Rica HPV vaccine trial. 35th International Papillomavirus Conference; 2023 avr. 17; Washington D.C., USA.
28. 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.* 13 déc. 2016;316(22):2411-21.
29. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine.* 12 nov. 2018;36(46):7017-24.
30. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme [Internet]. UK Department of Health & Social Care; 2022 août [cité 16 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>
31. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. ATAGI recommendation for using 1 dose of 9vHPV vaccine in immunocompetent females and males aged  $\geq 9$  years [Internet]. National Centre for Immunisation Research and Surveillance; 2023 [cité 16 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2023-07/ATAGI%20recommendations%20use%20of%201%20dose%20of%209vHPV.pdf>
32. Kaczmarczyk KH, Yusuf H. The impact of HPV vaccination on the prevention of oropharyngeal cancer: A scoping review. *Community Dent Health.* 1 mars 2022;39(1):14-21.
33. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, *et al.* Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One.* 17 juill. 2013;8(7):e68329.
34. Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis.* 24 juill. 2018;18:343.
35. Gheit T, Muwonge R, Lucas E, Galati L, Anantharaman D, McKay-Chopin S, *et al.* Impact of HPV vaccination on HPV-related oral infections. *Oral Oncol.* janv. 2023;136:106244.
36. 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.* juin 2020;23:100401.

37. Zeng Y, Moscicki AB, Sahasrabudde 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*. 1 avr. 2019;19(1):290.
38. 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*. 19 févr. 2016;16:172.
39. Markowski F, Toth E. Vaccination en milieu scolaire [Internet]. Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2019 [cité 16 janv. 2024]. Disponible sur : [https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/flashvigie/FlashVigie\\_vol14\\_no7.pdf](https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/flashvigie/FlashVigie_vol14_no7.pdf)
40. 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 | INSPQ [Internet]. Institut national de santé publique du Québec; 2021 juin [cité 16 janv. 2024] p. 217. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2776>
41. 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. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7-8):1615-27.
42. Lanning B, Golman M, Crosslin K. Improving Human Papillomavirus Vaccination Uptake in College Students: A Socioecological Perspective. *American Journal of Health Education*. 4 mars 2017;48(2):116-28.
43. Dubé E, Gagnon D, Clément P, Bettinger JA, Comeau JL, Deeks S, *et al.* Challenges and opportunities of school-based HPV vaccination in Canada. *Hum Vaccin Immunother*. 20 févr. 2019;15(7-8):1650-5.
44. 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 Res*. juin 2017;3:105-15.
45. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2023 [cité 17 janv. 2024]. HPV (human papillomavirus) vaccine. Disponible sur: <https://www.health.gov.au/topics/immunisation/vaccines/human-papillomavirus-hpv-immunisation-service>
46. Smith MA, Whop LJ, Brotherton J. Cervical cancer elimination: true success requires equity. *HPVWorld*. sept 2023;(242).
47. National Immunisation Advisory Committee. Recommendations regarding HPV vaccine dosage [Internet]. Royal college of physicians of Ireland; 2022 [cité 17 janv 2024]. Disponible sur : [https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2022/10/20220906\\_NIAC-Recommendations-re.-HPV-vaccine-dosage-1.pdf](https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2022/10/20220906_NIAC-Recommendations-re.-HPV-vaccine-dosage-1.pdf)
48. Institut national de la santé et de l'environnement, ministère de la Santé, du Bien-être et des Sports. Se faire vacciner contre le VPH [Internet]. [cité 17 janv 2024]. Disponible sur : <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/hpv>

49. Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Virus du papillome humain (VPH) [Internet]. 2023 [cité 17 janv 2024]. Disponible sur : [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-\(HPV\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-(HPV).html)
50. Organisation mondiale de la Santé. Organisation mondiale de la Santé. [cité 25 oct 2023]. HPV Dashboard. Disponible sur : [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard)
51. Merck Canada Inc. GARDASIL®9 product monograph [Internet]. 2015 [cité 17 janv 2024]. Disponible sur : [https://www.merck.ca/en/wp-content/uploads/sites/20/2021/04/GARDASIL\\_9-PM\\_E.pdf](https://www.merck.ca/en/wp-content/uploads/sites/20/2021/04/GARDASIL_9-PM_E.pdf)
52. GlaxoSmithKline Inc. CERVARIX product monograph [Internet]. 2010 [cité 17 janv 2024]. Disponible sur : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00049796.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049796.PDF)
53. Public Health Agency of Canada. Government of Canada. 2022 [cité 17 janv 2024]. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Workplan. Disponible sur : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/workplan.html>
54. Armellin-Ducharme F, Brochu E, Des Cormiers A, De Wekker L, Dubuque J, Gahungu T, *et al.* Vaccination en milieu scolaire [Internet]. Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2022 [cité 17 janv 2024]. Disponible sur : [https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/flashvigie/FlashVigie\\_vol16\\_no5.pdf](https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/flashvigie/FlashVigie_vol16_no5.pdf)
55. Goggin P, Sauvageau C, Gilca V, Defay F, Lambert G, Mathieu-C S, *et al.* Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccin Immunother.* 13 déc 2017;14(1):118-23.
56. Sauvageau C. ICI-VPH : Impact des calendriers d'immunisation contre Les HPV [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 avr [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT02009800. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02009800>
57. Sauvageau C, Mayrand M, Ouakki M, Ionescu IG, Coullée F, Dionne M, *et al.* Protection against HPV16/18 persistent infections for up to 13 years after vaccination of 9-11-year-old girls with 2-dose or 3-dose extended-schedule of quadrivalent vaccine. 35th International Papillomavirus Conference; 2023 avr 17; Washington D.C., USA.
58. Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, Wigan R, Machalek DA, Regan DG, *et al.* Prevalence of human papillomavirus in teenage heterosexual males following the implementation of female and male school-based vaccination in Australia: 2014-2017. *Vaccine.* 31 oct. 2019;37(46):6907-14.
59. Machalek DA, Chow EPF, Garland SM, Wiggan R, Cornall AM, Fairley CK, *et al.* Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. *Journal of Infectious Diseases.* 15 janv 2017;215(2):202-8.
60. Smith MA, Winch K, Canfell K, Brotherton JM. Effective HPV vaccination coverage in Australia by number of doses and two-dose spacing: What if one or two doses are sufficient? *Tumour Virus Res.* juin 2021;11:200216.

61. Lakhani S, Saliba V, Roy P. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females and males in England: 2020 to 2021 [Internet]. UK Health Security Agency; 2022 déc. [cité 17 janv 2024] p. 16. Disponible sur : <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63a45953d3bf7f376474f874/hpr2021 HPV vc v2.pdf>
62. Bird Y, Obidiya O, Mahmood R, Nwankwo C, Moraros J. Human Papillomavirus Vaccination Uptake in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 14 sept 2017;8:71.
63. Shapiro GK, Tatar O, Knäuper B, Griffin-Mathieu G, Rosberger Z. The impact of publicly funded immunization programs on human papillomavirus vaccination in boys and girls: An observational study. *The Lancet Regional Health – Americas* [Internet]. 1 avr 2022 [cité 17 janv. 2024];8. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(21\)00124-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(21)00124-1/fulltext)
64. Wang J, Ploner A, Sparén P, Lepp T, Roth A, Arnheim-Dahlström L, *et al.* Mode of HPV vaccination delivery and equity in vaccine uptake: A nationwide cohort study. *Preventive Medicine*. 1 mars 2019;120:26-33.
65. Gouvernement du Québec. Gouvernement du Québec. 2023 [cité 17 janv 2024]. Test VPH. Disponible sur : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/test-vph>
66. Sauvageau C, Ouakki M, Goggin P. Portrait de l'incidence et de la mortalité des cancers associés aux virus du papillome humain (VPH) [Internet]. Institut national de santé publique du Québec; 2018 oct [cité 17 janv 2024] p. 62. Disponible sur : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2492\\_portrait\\_mortalite\\_cancers\\_associes\\_virus\\_papillome\\_humain.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2492_portrait_mortalite_cancers_associes_virus_papillome_humain.pdf)
67. Consortium d'évaluation des vaccins à dose unique contre le HPV. Synthèse technique des données actuelles publiées sur la vaccination anti-HPV à dose unique [Internet]. PATH; 2022 août [cité 17 janv 2024]. Disponible sur : [https://media.path.org/documents/HPV\\_Cnsrt\\_4th\\_Edition\\_Tech\\_Synth\\_FR\\_R1.pdf](https://media.path.org/documents/HPV_Cnsrt_4th_Edition_Tech_Synth_FR_R1.pdf)
68. Porras C, Sampson JN, Herrero R, Gail MH, Cortés B, Hildesheim A, *et al.* Rationale and design of a double-blind randomized non-inferiority clinical trial to evaluate one or two doses of vaccine against human papillomavirus including an epidemiologic survey to estimate vaccine efficacy: The Costa Rica ESCUDDO trial. *Vaccine*. 3 janv. 2022;40(1):76-88.
69. National Cancer Institute. A Scientific Evaluation of One or Two Doses of Vaccine Against Human Papillomavirus: the ESCUDDO Study (« Estudio de Comparacion de Una y Dos Dosis de Vacunas Contra el Virus de Papiloma Humano (VPH) ») [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 oct [cité 31 déc 2023]. Report No.: NCT03180034. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03180034>
70. National Cancer Institute. National Cancer Institute Division of Cancer Epidemiology & Genetics. [cité 17 janv 2024]. PRIMAVERA Immunobridging Trial. Disponible sur : <https://dceg.cancer.gov/research/cancer-types/cervix/primavera>
71. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, Franco EL, Mayrand MH, Kliewer EV, *et al.* Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J Natl Cancer Inst*. 21 nov 2012;104(22):1712-23.

72. Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M, Malagón T, Boily MC, *et al.* Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *J Natl Cancer Inst.* janv 2016;108(1):djv282.
73. Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV, *et al.* Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine.* 20 août 2013;31(37):3863-71.
74. 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.* 7 janv 2020;172(1):22-9.
75. Drolet M, Laprise JF, Brotherton JML, Donovan B, Fairley CK, Ali H, *et al.* The Impact of Human Papillomavirus Catch-Up Vaccination in Australia: Implications for Introduction of Multiple Age Cohort Vaccination and Postvaccination Data Interpretation. *J Infect Dis.* 15 nov 2017;216(10):1205-9.
76. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, *et al.* Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 22 févr 2020;395(10224):575-90.
77. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, *et al.* Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health.* Nov 2016;1(1):e8-17.
78. Onono MA, Mugo NR, Brown E, Bukusi E, Njoroge B, Winer RI, *et al.* A randomised trial of single-dose HPV vaccination efficacy among young women: final efficacy results. 35th International Papillomavirus Conference; 2023 avr 17; Washington D.C., USA.
79. Basu P, Bhatla N, Muwonge R, Joshi S, Malvi S, Anantharaman D, *et al.* Multicentric cohort study to compare the long-term efficacy of a single-dose of 4-valent vaccine compared to two- and three-dose in 10-18 Yr old females in India. 35th International Papillomavirus Conference; 2023 avr 17; Washington D.C., USA.

## **ANNEXE 1    SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS DES RÉDACTEURS, COLLABORATEURS ET RÉVISEURS EXTERNES DU PRÉSENT AVIS**

### **Rédactrice :**

Chantal Sauvageau déclare être membre du groupe de travail VPH du CCNI.

### **Collaborateurs :**

Marie-Hélène Mayrand, Iulia Gabriela Ionescu, Ève Dubé, Marilou Kiely, Étienne Racine, Catherine Wolfe, Nicholas Brousseau déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Marc Brisson, Jean-François Laprise, Mélanie Drolet et Éléonore Chamberland déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

### **Réviseurs :**

#### **Eduardo Franco**

Membre du groupe de travail VPH de SAGE (OMS).

Honoraires reçus d'Oxford University Press et d'Elsevier pour le travail d'éditeur de revues médicales.

#### **François Coutlée**

François Coutlée déclare avoir eu dans le passé (plus de trois ans) deux subventions de recherche payées à son institution des compagnies Merck et Becton Dickinson.

## ANNEXE 2 RÉSUMÉ DES ÉTUDES CLINIQUES AYANT ÉVALUÉ UN CALENDRIER À UNE DOSE DE VACCIN CONTRE LES VPH

	IARC	CVT - Extension	KEN SHE	DoRIS
<b>Investigateurs</b>	Basu <i>et al.</i> (13)	Kreimer <i>et al.</i> (14)	Barnabas <i>et al.</i> (22)	Watson-Jones <i>et al.</i> (12)
<b>Pays</b>	Inde	Costa Rica	Kenya	Tanzanie
<b>Vaccin</b>	Quadrivalent	Bivalent	Nonavalent	Nonavalent et bivalent
<b>Devis de l'étude</b>	Cohorte prospective de filles ayant reçu 1, 2 ou 3 doses (vaccination interrompue par le Gouvernement indien)	Groupes (1, 2 et 3 doses) issus d'un essai clinique randomisé comparant initialement un calendrier à 3 doses et un placebo. 20 % des femmes n'avaient pas reçu les 3 doses prévues	Essai clinique contrôlé randomisé à double insu comparant une dose à aucune dose de vaccin contre les VPH	Essai clinique randomisé de non-infériorité. Des filles recevaient aléatoirement 1, 2 ou 3 doses du vaccin nonavalent ou bivalent
<b>Âge à la vaccination</b>	10-18 ans	18-25 ans	15-20 ans	9-14 ans
<b>Durée de suivi publiée (en 2023)</b>	Immunogénicité et efficacité : 10 ans	Immunogénicité : 16 ans Efficacité : 11 ans	Efficacité : 3 ans	Immunogénicité : 2 ans
<b>Résultats au dernier suivi publié</b>	Niveau d'anticorps plus bas mais stable après une seule dose.  Efficacité similaire entre les groupes 1, 2 (0, 6 mois) et 3 doses (95 %, 93 %, 93 %) après 10 ans de suivi	Niveau d'anticorps plus bas mais stable après une seule dose.  Efficacité à prévenir les infections persistantes aux types 16 et 18 similaire entre les groupes 1, 2 et 3 doses (82 %, 84 % et 80 %) après 11 ans de suivi	Efficacité d'une dose à prévenir les infections persistantes aux types 16 et 18 de plus de 95 % au suivi de 3 ans	Niveau d'anticorps plus bas mais stable durant 24 mois après une seule dose.  Courbe d'anticorps à la suite du vaccin nonavalent comparable à celle observée avec les autres vaccins contre les VPH

## **ANNEXE 3    IMPACT POTENTIEL DE PASSER D'UN PROGRAMME DE VACCINATION DE ROUTINE CONTRE LES VPH À DEUX DOSES À UNE SEULE DOSE AU QUÉBEC : UNE ÉTUDE DE MODÉLISATION MATHÉMATIQUE**

### **Auteurs**

Marc Brisson, Jean-François Laprise, Mélanie Drolet et Éléonore Chamberland, Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval

### **Contexte**

Étant donné le nombre croissant d'études qui suggèrent que la vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) avec une seule dose pourrait offrir une protection élevée et durable contre les infections et les maladies associées aux VPH, le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS a récemment annoncé qu'une ou deux doses des vaccins contre les VPH pouvaient être utilisées pour la vaccination des individus âgés de 9 à 20 ans. Afin d'éclairer les recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec, nous avons utilisé la modélisation mathématique pour évaluer l'impact populationnel de passer d'un programme de vaccination de routine contre les VPH à deux doses à une seule dose au Québec, pour différentes hypothèses d'efficacité et de durée de protection d'une dose.

### **Méthodes**

Pour les projections, nous avons utilisé notre modèle HPV-ADVISE, qui a été largement révisé par les pairs (71–74), validé en comparant ses projections à des données empiriques post-vaccination et à des projections d'autres modèles (74–77), et utilisé pour éclairer les décisions en matière de vaccination contre les VPH au Canada et mondialement. HPV-ADVISE est un modèle dynamique individu-centré des infections par les VPH (18 types, incluant les 9 types du vaccin nonavalent) et maladies associées (condylomes anogénitaux, cancer du col de l'utérus et cinq autres cancers liés aux VPH – cancers de l'anus, de l'oropharynx, du vagin, de la vulve et du pénis). Le modèle a été calibré à des données canadiennes d'activité sexuelle (ex. : âge à la première relation sexuelle et nombre de partenaires dans la dernière année, stratifiés par âge et sexe) et d'épidémiologie du VPH (ex. : incidence du cancer du col de l'utérus par âge). Nous avons identifié les 50 ensembles de paramètres qui reproduisaient le mieux ces données. Nous avons reproduit la couverture vaccinale du Québec pour les filles et garçons (85 %, à l'échelle de la province, pour deux doses lorsque mesuré en 3<sup>e</sup> secondaire) ainsi que l'historique des changements de stratégies vaccinales depuis le début du programme (ex. : changement d'un programme pour les filles seulement à un programme pour les filles et garçons, changement de vaccin, changement à un calendrier à deux doses allongé en 2020). À partir de 2024, nous avons comparé l'impact populationnel d'un programme de vaccination avec une seule dose (couverture de 85 % pour les filles et garçons) au statu quo (c'est-à-dire poursuivre le programme avec deux doses et la couverture vaccinale actuelle). À noter que pour le Québec,

nous tenons compte du calendrier allongé qui a débuté en 2019-2020. Ainsi, pour tous les scénarios avec une dose, les personnes ont reçu une seule dose depuis 2019-2020.

Nous avons examiné différentes hypothèses d'efficacité et de durée de protection d'une dose, basées sur les plus récents résultats d'essais cliniques. Pour notre scénario de vaccination avec 2 doses (le comparateur), nous avons assumé que l'efficacité vaccinale (EV) était de 98 % contre les infections par les types de VPH inclus dans le vaccin et la durée moyenne de protection (DP) à vie. Pour notre scénario de base de la vaccination à une dose, nous avons fait l'hypothèse de la non-infériorité d'une dose vs deux doses (EV = 98 % et DP = à vie). Nous avons également examiné l'impact de différents scénarios pessimistes (EV = 90 % et/ou DP = 30 ou 25 ans). Le scénario pessimiste d'efficacité d'une dose à 90 % représente la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'étude KEN SHE (22,78). Les durées moyennes de protection pessimistes de 25 et 30 ans ont été choisies puisqu'il n'y a aucun signe de perte de protection vaccinale pendant au moins 10-15 ans dans les études de l'Inde-IARC et du Costa Rica Vaccine Trial (CVT) (13,14,27,79). Étant donné l'incertitude concernant l'efficacité de la vaccination avec une dose pour les garçons, nous avons examiné un scénario dans lequel l'efficacité et la durée moyenne de protection d'une dose seraient non-inférieures à deux doses pour les filles (EV = 98 %, DP = à vie), mais pessimistes pour les garçons (EV = 90 % et DP = 25 ans). Dans les analyses de sensibilité, nous avons examiné l'impact d'un retour à un calendrier à deux doses après 15 ans de vaccination avec une dose, dans l'éventualité où une perte importante de la protection vaccinale serait observée avec une dose. Nous avons choisi un délai de 15 ans puisqu'en 2034, il y aura alors plus de 25 ans de suivi des essais cliniques d'une dose, ce qui devrait être suffisant pour détecter une diminution significative de la protection vaccinale, le cas échéant. Nos issues principales sont l'incidence de l'infection par le VPH-16 chez les femmes et les hommes et l'incidence du cancer du col de l'utérus. Nos issues secondaires incluent l'incidence de tous les autres cancers liés aux VPH chez les femmes et les hommes. Les résultats sont présentés avec la médiane et les 10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles (intervalle d'incertitude (II) à 80 %) des projections du modèle pour les 50 ensembles de paramètres qui reproduisaient le mieux les données.

## Résultats

Les projections du modèle suggèrent que la vaccination avec deux doses ou une dose (non-inférieure à deux doses) pourrait mener à la quasi-élimination des infections par le VPH-16 chez les femmes et les hommes d'ici 15 ans au Québec, en considérant une couverture vaccinale de 85 % (figures 1 A, B). Selon le scénario pessimiste d'efficacité moindre d'une dose (EV = 90 %), la vaccination avec une dose produirait un impact populationnel sur les infections par le VPH-16 similaire à notre scénario de base à deux doses ou de non-infériorité d'une dose. L'immunité collective obtenue grâce à la vaccination des filles et garçons permettrait d'atténuer l'impact d'une réduction d'efficacité du vaccin avec une dose dans des populations hautement vaccinées (couverture de 85 %). Selon le scénario le plus pessimiste de durée de protection (DP = 25 ans), la vaccination avec une dose pourrait mener à une recrudescence d'environ 25 % et 20 % des infections par le VPH-16 chez les filles et garçons respectivement, 25-30 ans après le changement à une dose. La recrudescence surviendrait 25-30 ans après le changement à une

dose en raison du niveau très bas d'infections par les VPH dans la population résultant de plus de 15 ans de vaccination, et ce délai représente le temps nécessaire pour que les premières cohortes de personnes vaccinées avec une dose commencent à perdre leur protection. Toutefois, cette recrudescence serait moindre et plus tardive avec une durée de protection de 30 ans (recrudescence d'environ 20 % et 15 % chez les filles et garçons, respectivement). Les projections suggèrent que la recrudescence des infections par le VPH-16 serait limitée puisque les individus seraient protégés durant leur pic d'activité sexuelle et le nombre de nouveaux partenaires sexuels est généralement faible une fois que la protection vaccinale serait réduite (c'est-à-dire après 40-45 ans).

Les projections du modèle indiquent que les scénarios pessimistes de la vaccination avec une dose produiraient une recrudescence des cancers du col de l'utérus plus petite et plus tardive que celle de l'infection par le VPH-16 (figure 2A). En effet, l'augmentation de l'âge à l'infection causée par la vaccination pourrait réduire le nombre d'années de vie restantes après l'infection pour développer le cancer du col de l'utérus. La vaccination avec deux doses ou une dose non inférieure permettrait de prévenir 62 % (80 % II : 57 %-67 %) de tous les cancers du col de l'utérus sur une période de 100 ans depuis le début de la vaccination (estimés parmi toutes les femmes de tous âges, incluant des cohortes non vaccinées et vaccinées), pour une couverture vaccinale de 85 % au Québec (figure 2B). Selon les scénarios pessimistes d'efficacité vaccinale de 90 % ou de durée moyenne de protection de 30 ans, le nombre de cancers de col de l'utérus prévenus serait très similaire au scénario de deux doses ou de non-infériorité d'une dose (62 % et 61 %, respectivement). Selon le scénario le plus pessimiste de durée moyenne de protection de 25 ans, la vaccination avec une dose permettrait de prévenir 59 % (80 % II : 54 %-63 %) des cancers du col de l'utérus, en comparaison avec l'absence de vaccination. À noter que tous les scénarios de vaccination avec une dose, même les plus pessimistes, mèneraient à l'élimination du cancer du col de l'utérus d'ici 2040, selon le seuil établi par l'OMS (quatre cancers du col de l'utérus / 100 000 femmes-années).

Dans les analyses de sensibilité, le scénario pessimiste d'une dose pour les garçons combiné au scénario de non-infériorité d'une dose pour les filles, produirait des résultats très similaires au scénario de non-infériorité d'une dose pour les filles et garçons.

Les projections du modèle montrent une recrudescence très limitée et plus tardive des autres cancers liés aux VPH pour les scénarios pessimistes d'une dose (en comparaison avec les cancers du col de l'utérus). L'augmentation de l'âge à l'infection a un effet encore plus important sur l'incidence des autres cancers en comparaison avec le cancer du col de l'utérus étant donné leur progression plus lente.

Finalement, en considérant le scénario le plus pessimiste de durée moyenne d'une dose de 25 ans, un retour à la vaccination avec deux doses (après 15 ans de vaccination avec une dose), permettrait d'atténuer la perte de cancers prévenus (figures 2 A, B).

## Limites

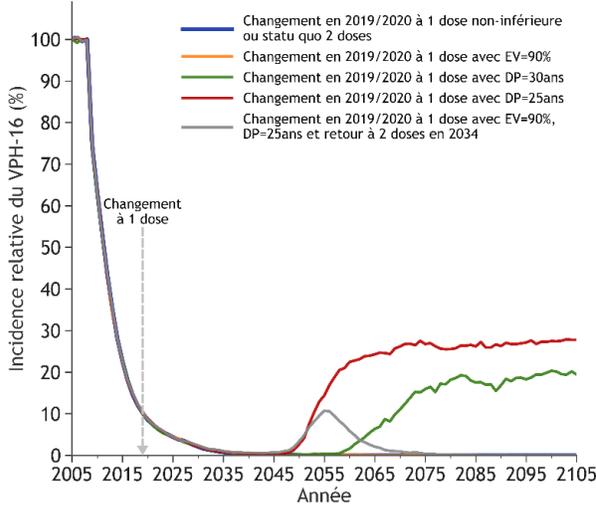
La limite principale de notre analyse est l'incertitude reliée à la durée de protection d'une dose en comparaison avec deux doses, au niveau d'activité sexuelle des adultes (une fois que la protection vaccinale aurait commencé à diminuer, le cas échéant) et au taux de progression des autres cancers liés aux VPH. Afin de considérer l'incertitude autour de la durabilité de la protection d'une dose, nous avons examiné l'impact de scénarios très pessimistes basés sur les plus récentes données d'essais cliniques d'une dose. Afin de considérer l'incertitude reliée à l'activité sexuelle, nous avons examiné un scénario avec un niveau d'activité sexuelle plus faible chez les adultes, ce qui est plus cohérent avec les données disponibles en Amérique du Nord. Ces analyses de sensibilité ont montré la robustesse des résultats à travers différentes hypothèses et suggèrent que les recrudescences de l'infection par le VPH-16 et des cancers liés aux VPH pourraient être surestimées dans nos scénarios pessimistes de durée de protection réduite. Finalement, des analyses supplémentaires sont nécessaires, afin de bien comprendre les dynamiques pour les autres cancers liés aux VPH.

## Conclusion

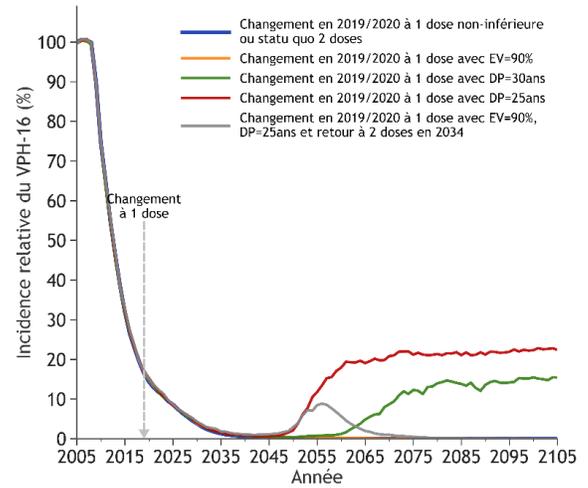
Si la protection demeure élevée à long terme, avec une efficacité vaccinale de 90 % et une durée moyenne de protection d'au moins 25-30 ans, la vaccination de routine avec une dose permettrait de prévenir un nombre similaire de cancers à celui estimé pour la vaccination avec deux doses sur une période de 100 ans. Si les études cliniques montrent une perte significative de protection avec une dose au cours des 10 prochaines années, un retour à la vaccination de routine avec deux doses permettrait d'atténuer les pertes dans la prévention des cancers liés aux VPH.

**Figure 1** Impact populationnel d'un programme de vaccination contre les VPH avec deux ou une dose sur l'incidence des infections par le VPH-16, pour différentes hypothèses d'efficacité et durée d'une dose

**A) Chez les femmes**



**B) Chez les hommes**

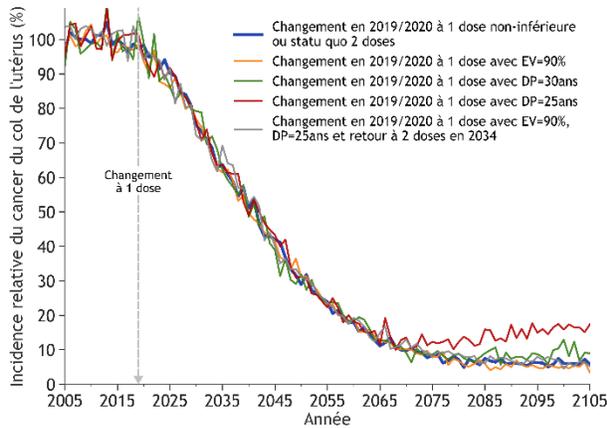


EV : Efficacité vaccinale; DP : Durée moyenne de protection.

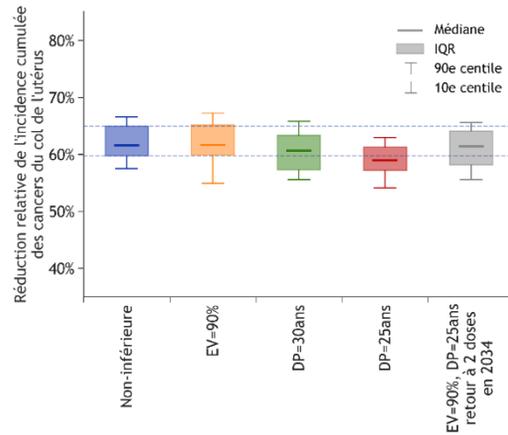
Notes : Bien que la recommandation d'implanter un programme de vaccination à une dose serait en 2024, nous tenons compte du calendrier allongé de vaccination qui a débuté en 2019-2020. Ainsi, dans les scénarios de changement à une dose, les personnes vaccinées depuis 2019-2020 ont reçu une seule dose. Les résultats sont présentés avec la médiane des projections. L'incidence relative est calculée par le % d'incidence vs l'absence de vaccination. Tous les scénarios ont des courbes superposées jusqu'en 2045. Les scénarios en bleu et jaune mènent à la quasi-élimination du VPH-16.

**Figure 2** Impact populationnel d'un programme de vaccination contre les VPH avec deux ou une dose sur le cancer du col de l'utérus, pour différentes hypothèses d'efficacité et durée d'une dose

**A) Réduction de l'incidence dans le temps**



**B) Réduction du nombre cumulé de cancers sur 100 ans**



EV : Efficacité vaccinale; DP : Durée moyenne de protection; IQR : Interquartile.

Notes : Bien que la recommandation d'implanter un programme de vaccination à une dose serait en 2024, nous tenons compte du calendrier allongé de vaccination qui a débuté en 2019-2020. Ainsi, dans les scénarios de changement à une dose, les personnes vaccinées depuis 2019-2020 ont reçu une seule dose. Les résultats sont présentés par la médiane des projections. L'incidence relative est calculée par le % d'incidence vs l'absence de vaccination. Tous les scénarios ont des courbes superposées jusqu'en 2060 à la figure 2A.



Centre de référence et d'expertise  
en santé publique depuis 1998



[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)