

NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LA VACCINATION CONTRE LES VPH AU QUÉBEC: POURQUOI ET COMMENT?

Chantal Sauvageau^{1,2}, Vladimir Gilca^{1,2}, Gisèle Trudeau¹, Monique Landry³, Marie-Hélène Mayrand⁴

¹ Institut national de santé publique du Québec; ² Centre de recherche du CHU de Québec

³ Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

⁴ Départements d'obstétrique-gynécologie et de médecine sociale et préventive, Université de Montréal

Contexte et description

L'objectif est d'informer les professionnels de la santé sur les approches et les moyens utilisés par le Comité sur l'Immunisation du Québec (CIQ) pour la prise de décisions concernant le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH).

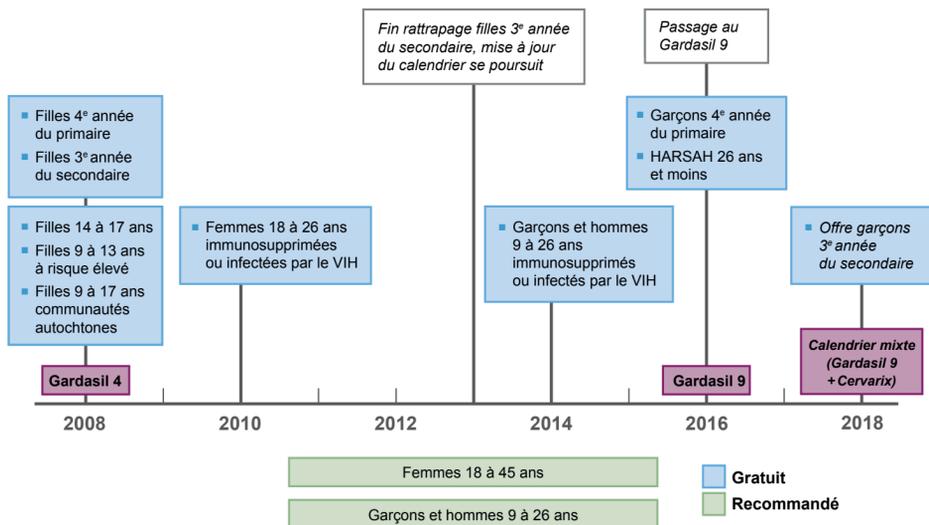
Les démarches mises en place ont été les suivantes:

- 2007 : recommandation du CIQ d'implanter un programme de vaccination des filles contre les VPH en 4^e année du primaire en utilisant le vaccin quadrivalent (Gardasil^{MC}), le seul homologué au Canada, à ce moment.
- 2013 : à la lumière des études (dont celles menées au Québec) montrant que deux doses de vaccin quadrivalent données à six mois d'intervalle à des préadolescentes assuraient des niveaux élevés d'anticorps, le CIQ a recommandé de ne pas donner de dose additionnelle en 3^e secondaire. Le Québec a donc toujours offert un calendrier à deux doses de vaccin dans son programme scolaire en 4^e année du primaire.

- En 2014, le CIQ a discuté de la place que pourrait occuper le vaccin bivalent (Cervarix^{MC}) dans le programme public de vaccination. La revue de la littérature effectuée montrait que le vaccin bivalent est hautement immunogène et efficace dans la prévention des infections et des précurseurs des cancers reliés aux VPH 16 et VPH 18 et qu'il induit une certaine protection croisée contre les VPH 31, VPH 33 et VPH 45. Cette revue avait aussi montré qu'il y avait peu de données sur l'utilisation de différents vaccins contre les VPH chez la même personne.
- La figure 1 représente l'évolution du programme public québécois.

Figure 1

Évolution des recommandations pour la vaccination contre les VPH au Québec



Étapes parcourues

- Depuis 2014, la littérature scientifique a été revue; des études cliniques sur des calendriers mixtes ont été menées; les enjeux économiques, de faisabilité, d'acceptabilité et de conformité ont été analysés et discutés au CIQ.
- L'avis et les recommandations du CIQ ont été publiés sur le site de l'INSPQ en 2018; plusieurs présentations ont été réalisées depuis.

Résultats

Résultats après une ou deux doses

- Plusieurs données sur l'immunogénéité/l'efficacité de moins de trois doses de vaccins VPH sont devenues disponibles depuis 2008. Le calendrier à deux doses est devenu une norme dans le monde.
- Des études ont présenté des résultats prometteurs sur l'immunogénéité/l'efficacité d'une seule dose.
- Au niveau international, l'évaluation de l'immunogénéité/l'efficacité d'une seule dose est une priorité et des données plus robustes sont attendues dans les prochaines années.

Résultats disponibles avec les calendriers mixtes

- Au moins cinq études ont évalué l'immunogénéité et la sécurité de calendriers mixtes (figure 2).
- L'étude québécoise randomisée comparant 1) deux doses de vaccin nonavalent à 2) une dose de nonavalent et une dose de bivalent a montré qu'une dose de vaccin bivalent administrée après une dose de nonavalent induisait des anticorps contre les neuf types chez tous les participants et une augmentation significative des niveaux d'anticorps contre les 7 types de VPH oncogènes inclus dans le nonavalent (figure 3).
- Les niveaux d'anticorps contre les VPH16 et VPH18 (principaux responsables des cancers) sont plus élevés dans le groupe ayant reçu une dose de nonavalent et une dose de bivalent que dans le groupe ayant reçu deux doses de nonavalent (figure 4).
- Les niveaux d'anticorps contre les 7 types de VPH non inclus dans le bivalent sont plus élevés dans le groupe ayant reçu deux doses de nonavalent (figure 4). Les niveaux d'anticorps contre les VPH 6 et 11 (principaux responsables des condylomes) sont bas.
- L'importance clinique des différents titres d'anticorps n'est pas connue. Des données suggèrent que des titres très bas sont suffisants pour assurer la protection. Des personnes vaccinées demeurent protégées même en l'absence de titres détectables d'anticorps.
- Il est important de rappeler que pour les préadolescents, l'homologation des vaccins (incluant le premier calendrier à 3 doses) contre les VPH a été basée (et acceptée) exclusivement sur des études d'immunogénéité (réponse en anticorps), ce qui est normal, puisque les études d'efficacité clinique ne peuvent être réalisées à cet âge (pas de lésions attendues à 9-13 ans).

Résultats (suite)

Autres considérations évaluées par le CIQ

Économique:

- Avec un calendrier mixte, économie possible $\approx 3\,000\,000\$$ par cohorte de naissance au Québec.
- L'économie a le potentiel d'aider à offrir gratuitement la vaccination à plus de personnes (ce fut le cas puisque la vaccination est maintenant offerte gratuitement aux garçons en 3^e secondaire à partir de septembre 2018).

Conformité:

- Le calendrier mixte VPH n'est pas en conformité avec les recommandations des manufacturiers.
- Il est peu probable qu'un calendrier mixte sera un jour homologué. Les compagnies demandent l'homologation pour LEUR produit.
- La compagnie fabriquant le vaccin bivalent n'a pas demandé l'homologation de son vaccin chez les garçons au Canada. Par contre, ce vaccin est homologué en Europe (EMA) chez les garçons et les filles de 9 ans et plus. Les données disponibles indiquent que ce vaccin a le même profil de sécurité et d'immunogénéité chez les filles et les garçons (Petaja, J. Adol. Health, 2009; Faust, Vaccine, 2016, Gilca, Vaccine, 2018).

Figure 2

Résultats disponibles avec les calendriers mixtes: 5 études répertoriées (8 analyses) de vaccination contre les VPH

Nonavalent + Bivalent (1+1 dose)

Bivalent + Nonavalent (1+1 dose)

2 études: Quadrivalent + Nonavalent (1+1 et 3+1 et 3+3 doses)

2 études: Quadrivalent + Bivalent (1+1 et 2+1 et 3+1 doses)



Luxembourg, HPV 2014, Seattle, poster P06.37; Garland SM et al., Vaccine 33 (2015) 6855-6864
Toh et al, CID 2017
Gilca, Hum Vaccine, 2015
Gilca, Vaccine, 2018
Gilca, Hum Vaccine, 2018

Acceptabilité:

- Promotion agressive faite par les représentants de compagnies contre le calendrier mixte peut nuire à l'acceptabilité et à l'atteinte de hautes couvertures vaccinales.
- Monopole d'une seule compagnie a ses limites: prix élevés limitant le nombre de cohortes possibles à vacciner et peut mettre en péril des programmes en cas de problème d'approvisionnement (pénuries).

Figure 3

Titres d'anticorps (TMGs) pour les VPH 31, 33, 45, 52 et 58 un mois après une dose du vaccin bivalent (sujets vaccinés 6 mois auparavant avec une dose de vaccin nonavalent)

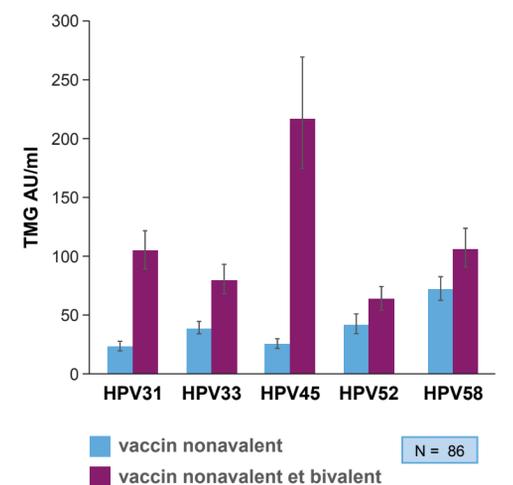
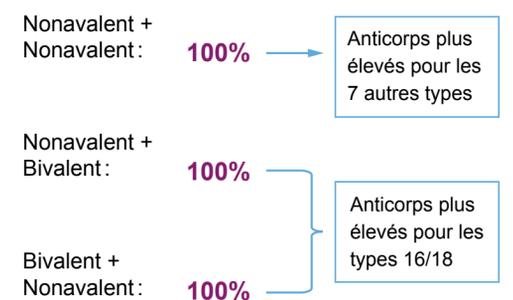


Figure 4

Séropositivité pour les 9 types de VPH inclus dans le nonavalent un mois après la 2^e dose de vaccin



Recommandations du CIQ

- Les données existantes suggèrent que même une seule dose de vaccin assure une bonne protection contre les maladies reliées aux VPH. Par contre, le CIQ considère que les données disponibles ne sont pas assez robustes pour recommander un calendrier à une seule dose.
- Les membres actifs du CIQ ont exprimé unanimement une préférence pour un calendrier mixte pour les jeunes de 9 à 17 ans plutôt qu'un calendrier uniquement avec le nonavalent, pourvu que la différence de prix soit appréciable.

Leçons apprises et conclusion

- Les manufacturiers des vaccins ne produisent pas/peu de données sur les calendriers mixtes.
- L'évaluation de différents calendriers de vaccination sans l'implication des compagnies privées demande des efforts importants, mais peut permettre l'optimisation et une plus grande étendue des programmes publics.
- L'utilisation d'un calendrier non-homologué au Canada peut susciter davantage de questions.
- La dose du vaccin bivalent qui suit la dose du vaccin nonavalent est considérée comme un filet de sécurité, puisqu'une seule dose de vaccin semble déjà procurer des bénéfices importants.
- Une vaccination scolaire a lieu en 3^e secondaire (rappels dcaT et méningo C); une dose de vaccin VPH supplémentaire pourrait y être ajoutée si le calendrier mixte ne donnait pas les résultats attendus (2^e filet de sécurité).

Retombées

Le calendrier mixte permet :

- une meilleure réponse immunitaire contre les types de VPH les plus cancérigènes tout en assurant une bonne immunité contre les autres 7 types de VPH inclus au vaccin nonavalent.
- de diminuer le coût du programme et ainsi d'offrir la vaccination à des cohortes additionnelles de garçons.
- de ne pas être en situation de monopole d'un seul manufacturier et ainsi limiter les impacts négatifs en cas de pénurie de vaccins.