

**Protection contre les infections
persistantes VPH 16/18 jusqu'à 13
ans après la vaccination de filles
de 9-11 ans avec 2 ou 3 doses du
vaccin quadrivalent selon un
calendrier allongé : rapport de
l'étude ICI-VPH**

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT**JANVIER 2025****RAPPORT DE RECHERCHE**

AUTEURS ET AUTRICES

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

Marie-Hélène Mayrand, gynécologue et chercheuse
Centre de recherche du Centre hospitalier de
l'Université de Montréal

Manale Ouakki, conseillère scientifique
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

Iulia Gabriela Ionescu, conseillère scientifique
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

François Coutlée, médecin microbiologiste-
infectiologue
Centre de recherche du Centre hospitalier de
l'Université de Montréal

Marc Dionne, chercheur clinicien
Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire
de Québec — Université Laval

Vladimir Gilca, conseiller scientifique spécialisé
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

COLLABORATION

Gitika Panicker, chercheuse
Elizabeth Unger, chercheuse et cheffe médicale
Division of High-Consequence Pathogens and
Pathology, National Center for Emerging
and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease
Control and Prevention

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

RÉVISION

Eduardo Franco, professeur émérite
Division d'épidémiologie du cancer, Université McGill

Helen Trottier, professeure titulaire
École de santé publique - Département de médecine
sociale et préventive, Université de Montréal

Le réviseur et la réviseuse 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 et autrices ainsi que le réviseur et la
réviseuse 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-Cloé Lépine, agente administrative
Direction du développement des individus et
des communautés

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques

REMERCIEMENTS

Nous remercions le ministère de la Santé des Services
sociaux pour le soutien financier de l'étude. Nous
souhaitons également remercier tout le personnel de
recherche, incluant ceux des laboratoires des Centers
for Disease Control and Prevention (CDC) et du Centre
de recherche du Centre hospitalier de l'Université de
Montréal (CRCHUM), ainsi que les participantes sans
qui l'étude n'aurait pu avoir lieu.

*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 ou en écrivant un courriel à :
droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.*

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

Dépôt légal – 3^e trimestre 2025
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-555-00531-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2025)

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 *Recherche et développement* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apportent de nouvelles connaissances techniques, méthodologiques ou autres d'intérêt large au corpus de savoirs scientifiques existants.

Le présent rapport de recherche porte sur l'évaluation d'un calendrier vaccinal de deux doses (administrées à 0 et 6 mois) du vaccin quadrivalent (VPH 4) en le comparant à un calendrier de trois doses (administrées à 0, 6 et 60 mois) du même vaccin pour la prévention des infections persistantes par un VPH de génotype 16 ou un VPH de génotype 18, jusqu'à 13 ans après l'administration de la première dose. Les données issues de la littérature scientifique décrites dans le présent rapport incluent les études publiées avant le mois d'octobre 2024.

Il a été élaboré pour présenter les résultats de l'étude longitudinale ICI-VPH mise en place en 2013, à la suite d'une recommandation du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de ne pas administrer la troisième dose initialement prévue en 3^e secondaire et d'un financement par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS). 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 impliqués en vaccination.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	IV
FAITS SAILLANTS	1
1 INTRODUCTION	4
1.1 Mise en contexte et pertinence de l'étude	4
1.2 Objectifs de l'étude.....	6
1.2.1 Objectif principal.....	6
1.2.2 Objectifs secondaires	7
2 MÉTHODOLOGIE	8
2.1 Population cible	8
2.2 Type d'étude	8
2.3 Taille de l'échantillon	9
2.3.1 Volet non-infériorité des infections persistantes aux génotypes 16 et 18	9
2.3.2 Volet immunogénicité	9
2.3.3 Nombre de participantes.....	9
2.4 Mode de recrutement et collecte des données.....	10
2.4.1 Étapes du recrutement et de la collecte des données	10
2.4.2 Suivi des participantes	10
2.5 Variables à l'étude.....	11
2.5.1 L'intervention	11
2.5.2 L'issue principale.....	11
2.5.3 Les issues secondaires	12
2.6 Analyse des données	12
2.6.1 Objectif principal.....	13
2.6.2 Objectifs secondaires	13
2.7 Considérations éthiques	14
3 RÉSULTATS.....	15
3.1 Caractéristiques des participantes	15
3.1.1 Participation à l'étude	15
3.1.2 Caractéristiques sociodémographiques.....	16

3.1.3	Nombre d'autoprélèvements analysés, positivité aux VPH et suivi.....	19
3.2	Incidence des infections aux VPH chez les participantes.....	20
3.2.1	Incidence globale des infections aux VPH (tous génotypes).....	20
3.2.2	Positivité des infections aux VPH par génotype	22
3.2.3	Prévention des infections persistantes par un VPH de génotype 16 ou un VPH de génotype 18	24
3.3	Immunogénicité du vaccin VPH-4	24
3.3.1	Caractéristiques des participantes au volet sur l'immunogénicité	24
3.3.2	Séropositivité et TMGs aux anticorps anti-VPH.....	24
3.3.3	Ratio des TMGs aux anticorps anti-VPH.....	29
3.4	Comparaison des infections persistantes aux VPH 16 ou 18 chez les participantes à celles de données historiques	29
3.5	Condylomes autorapportés.....	31
4	DISCUSSION.....	32
4.1	Infections aux VPH et infections persistantes.....	32
4.2	Immunogénicité de deux doses de vaccin et d'une dose de rappel	33
4.3	Forces de l'étude	33
4.4	Limites de l'étude	34
5	CONCLUSION.....	36
6	RÉFÉRENCES.....	37
ANNEXE 1	SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS DES RÉDACTEURS, COLLABORATEURS ET RÉVISEURS EXTERNES DU PRÉSENT RAPPORT	45
ANNEXE 2	GÉNOTYPES DE VPH POUVANT ÊTRE IDENTIFIÉS PAR LES TESTS DE GÉNOTYPAGE UTILISÉS DANS L'ÉTUDE ICI-VPH	46

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Caractéristiques des participantes au recrutement.....	17
Tableau 2	Caractéristiques déclarées par les participantes dans au moins un questionnaire annuel de suivi.....	17
Tableau 3	Résultats du test VPH générique et des tests de génotypage des VPH aux temps d'évaluation pairs.....	19
Tableau 4	Présence de génotypes de VPH dans les échantillons prélevés aux temps d'évaluation pairs	20
Tableau 5	Positivité aux VPH à haut risque aux temps d'évaluation pairs	22
Tableau 6	Positivité aux VPH à faible risque aux temps d'évaluation pairs	23
Tableau 7	Caractéristiques des participantes incluses dans la sous-étude sur l'immunogénicité au recrutement et au dernier questionnaire rempli aux suivis	26
Tableau 8	Séropositivité et titres moyens géométriques (TMGs) des anticorps vaccinaux et non vaccinaux prélevés aux trois visites à 5, 7,5 et 10 ans après l'administration de la 1 ^{re} dose chez les participantes.....	27
Tableau 9	Ratio entre les titres moyens géométriques (TMGs) des anticorps vaccinaux et non vaccinaux dans les deux groupes à l'étude (2-dose/2-dose + dose de rappel)	29
Tableau 10	Taux d'incidence des infections VPH 16/18 pendant toute la durée du suivi.....	30
Tableau 11	Taux d'incidence des infections VPH 16/18 pendant la durée du suivi à partir du 18 ^e anniversaire des participantes.....	31
Figure 1	Diagramme de flux CONSORT (<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>).....	16
Figure 2	Proportions des infections aux VPH chez les participantes vaccinées ou non avec une dose de rappel du vaccin quadrivalent (aux temps d'évaluation pairs).....	21
Figure 3	Titres moyens géométriques (TMGs) des anticorps vaccinaux (A) et non vaccinaux (B) 5, 7,5 et 10 ans après l'administration de la 1 ^{re} dose chez les participantes, prélevés aux trois visites.....	28

FAITS SAILLANTS

- Les virus du papillome humain (VPH) sont responsables de l'infection transmissible sexuellement (ITS) la plus courante dans le monde. Il en existe plus de 200 génotypes, dont certains sont potentiellement oncogènes.
- Il existe trois vaccins contre les VPH homologués au Canada : le Gardasil®, le Gardasil-9® et le Cervarix®. Le programme québécois de vaccination contre les VPH a débuté en 2008, ciblant les jeunes filles, en 4^e année du primaire.
- Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a initialement envisagé l'utilisation d'un calendrier de vaccination allongé avec l'administration de trois doses à 0, 6 et 60 mois du vaccin quadrivalent (VPH 6, 11, 16 et 18) homologué pour être utilisé selon un calendrier de trois doses administrées sur six mois. Cette recommandation a été révisée au printemps 2013 par le CIQ qui a recommandé de ne pas administrer la troisième dose initialement prévue en 3^e secondaire et de comparer l'efficacité clinique du calendrier allongé à celle du calendrier donné (comportant seulement deux doses à 6 mois d'intervalle). L'étude ICI-VPH a donc été mise en place pour évaluer ces calendriers vaccinaux.
- L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si un calendrier vaccinal de deux doses (administrées à 0 et 6 mois) du vaccin quadrivalent (VPH-4) n'est pas inférieur à un calendrier de trois doses (administrées à 0, 6 et 60 mois) du même vaccin pour la prévention des infections persistantes par un VPH de génotype 16 ou un VPH de génotype 18, jusqu'à 10 ans après l'administration de la première dose.
- De 2013 à 2016, 3 356 filles âgées de 13 à 16 ans ayant reçu deux doses du VPH-4 en 4^e année du primaire (5 ans auparavant) ont été réparties aléatoirement (1:1) afin de recevoir (n = 1 681) ou de ne pas recevoir (n = 1 675) une troisième dose de vaccin (dose de rappel 60 mois après la première dose) et incluses dans l'analyse.
- Les participantes recrutées résidaient dans les régions élargies de Montréal (50,5 %), de Québec (42,9 %) et du Saguenay–Lac-Saint-Jean (6,5 %).
- Les participantes ont effectué un autoprélèvement vaginal tous les 6 mois pour le test de détection des VPH et ont rempli chaque année un questionnaire sur leurs habitudes de vie et sexuelles.
- Les 500 premières participantes recrutées ont également contribué aux analyses d'immunogénicité en fournissant des prélèvements sanguins.
- Les premières participantes ont aussi été invitées à prolonger leur participation au-delà de la période de suivi initiale de 5 ans, pour un suivi pouvant aller jusqu'à 8 ans (13 ans après l'administration de la première dose).

- Au moment du recrutement, 16 % des participantes ont rapporté avoir déjà eu un contact sexuel au cours de leur vie (âge moyen : 14,8 ans), alors que cette proportion est passée à 83 % (âge moyen : 20,2 ans) en analysant l'ensemble des questionnaires de suivi (participantes ayant répondu avoir eu des contacts sexuels à au moins un moment au cours du suivi).
- Près de 40 % des participantes (similaire dans les deux groupes à l'étude) ont obtenu au moins un résultat VPH positif (au moins un génotype) au cours du suivi.
- Parmi les 17 000 tests de génotypage effectués, très peu d'infections aux VPH vaccinaux (6/11/16/18) ont été détectées au recrutement et durant toute la période de suivi. Au total, 28 participantes ont eu une infection incidente de génotypes VPH 16 ou 18, dont une seule (ayant reçu une dose de rappel) était persistante (VPH 16), mais d'une durée limitée (prélèvements subséquents négatifs).
- Considérant le très faible nombre d'infections persistantes (ou possiblement persistantes) obtenues, soit une infection persistante et cinq prélèvements positifs au dernier prélèvement (trois du groupe 2 doses et deux du groupe 2 doses + dose rappel) ne permettant pas de statuer sur la persistance, les analyses statistiques prévues pour l'objectif principal n'ont pas pu être réalisées (ex. analyse de survie).
- Les résultats parmi les participantes ayant également fourni des prélèvements sanguins indiquent une persistance des anticorps 10 ans après l'administration de deux doses du vaccin VPH-4.
- Une dose de rappel est très immunogène lorsqu'administrée plusieurs années (5 ans) après la primo-vaccination avec 2 doses de vaccins espacées de 6 mois. Cette dose a entraîné de fortes augmentations des titres d'anticorps vaccinaux, indiquant la présence d'une mémoire immunitaire.
- Comparativement au groupe 2-dose (sans dose de rappel), les titres d'anticorps aux génotypes du vaccin VPH-4 étaient plus élevés après l'administration d'une dose de rappel, mais la différence était moins prononcée 5 ans après la dose de rappel que 2,5 ans après celle-ci.
- Le très faible nombre d'infections persistantes associées aux génotypes vaccinaux, et ce, dans les deux groupes à l'étude (une seule confirmée), illustre l'excellente protection clinique conférée par la vaccination contre les VPH, même lorsque les niveaux d'anticorps mesurés sont bas.
- Les résultats de la présente étude montrent qu'un calendrier vaccinal à deux doses du vaccin VPH-4 procure une protection quasi complète contre les infections persistantes par les VPH 16/18 jusqu'à 13 ans après la vaccination, suggérant qu'une troisième dose (dose de rappel) n'apporterait pas de bénéfice supplémentaire.

- Une étude réalisée au Québec, avant l'implantation du programme de vaccination, montrait des incidences des VPH 16 et 18, 22 à 65 fois plus élevées que celles estimées dans le cadre de la présente étude réalisée chez de jeunes filles vaccinées avec deux ou trois doses de VPH-4. Grâce à la vaccination, de nombreuses infections incidentes et persistantes ont été évitées.
- Depuis la réalisation de cette étude, des données indiquent qu'une seule dose de vaccin contre les VPH procure une très bonne protection. La vaccination contre les VPH constitue une intervention préventive d'une efficacité exceptionnelle.

1 INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte et pertinence de l'étude

Les virus du papillome humain (VPH) sont responsables de l'infection transmissible sexuellement (ITS) la plus courante dans le monde (1). Il existe plus de 200 génotypes de VPH dont 15 à 25 peuvent engendrer le développement de changements précancéreux et cancéreux au niveau des muqueuses infectées (2–4). On nomme ces VPH « à haut risque » ou « à risque élevé » ou « oncogènes ». Parmi ceux-ci, le génotype 16 est le plus fréquemment responsable des cancers associés aux VPH (col de l'utérus, vagin, vulve, anus, pénis et sphère oropharyngée (5,6). Par ailleurs, les génotypes 6 et 11 ne sont pas considérés comme oncogènes, mais peuvent causer des condylomes (verruves anogénitales) ou la papillomatose respiratoire récurrente (PRR) (4,7).

Le risque de contracter une infection par les VPH est particulièrement élevé dans les premières années suivant le début de l'activité sexuelle (8, 9). Dans 80-90 % des cas, l'infection se résorbe seule (9). Toutefois, la persistance d'une infection par les VPH augmente le risque de développer des changements précancéreux ou cancéreux. L'évolution d'une infection persistante vers un cancer du col utérin est habituellement lente, pouvant prendre plusieurs années, voire des décennies (9, 10). Le pic d'incidence des infections par les VPH survient chez les 20-24 ans, celui des précancers entre 25-35 ans alors que le pic d'incidence des cancers invasifs survient vers 50 ans (11). De ce fait, la vaccination (particulièrement avant l'exposition aux virus lors d'activités sexuelles) permet d'éviter les infections pouvant mener aux cancers associés aux VPH.

Il existe trois vaccins contre les VPH homologués au Canada : le Gardasil® (VPH-4), le Gardasil® 9 (VPH-9) et le Cervarix® (VPH-2) (12–15). Le VPH-4, homologué en 2006, est le premier vaccin contre les VPH à avoir été administré à grande échelle (16). Il s'agit d'un vaccin quadrivalent (VPH-4) conçu pour prévenir les infections par les génotypes VPH 6, 11, 16 et 18 (13). Le vaccin nonavalent (VPH-9), homologué en 2015, protège contre les mêmes génotypes de VPH que le VPH-4 en plus de protéger contre cinq autres génotypes supplémentaires : 31, 33, 45, 52 et 58 (14, 16). Le VPH-2, quant à lui, est un vaccin bivalent ciblant les génotypes 16 et 18, homologué en 2007 (15).

Selon les monographies, les vaccins contre les VPH s'administrent généralement sous forme de trois doses selon un calendrier vaccinal de 0, 1 et 6 mois pour le VPH-2 et de 0, 2 et 6 mois pour le VPH-4 et le VPH-9 ou selon un calendrier de deux doses à 0 et 6 mois pour les personnes de 9 à 14 ans (13–15). La vaccination contre les VPH est associée à une réponse immunitaire plus forte à la préadolescence, quoique la proportion de séroconversion approche les 100 % peu importe l'âge et bien qu'aucun avantage clinique n'ait pu être associé à des niveaux d'anticorps plus élevés. Une meilleure couverture vaccinale est observée lorsqu'administrée dans le cadre d'un programme de vaccination en milieu scolaire (17–19). Comme les vaccins sont prophylactiques, ils doivent être administrés avant l'exposition (début des relations sexuelles) pour avoir le maximum de bénéfices.

Le programme québécois de vaccination contre les VPH a débuté en 2008, ciblant les jeunes filles, en quatrième année du primaire (16, 20, 21). Le premier vaccin à avoir été utilisé dans le programme d'immunisation québécois est le vaccin VPH-4 (6, 11, 16 et 18), qui est d'ailleurs celui qui fait l'objet de la présente étude (20, 22, 23). Le VPH-4 a d'abord été homologué pour être utilisé selon un calendrier de trois doses administrées sur six mois (0, 2 et 6 mois) (13). Cette approbation était fondée sur des données d'efficacité obtenues chez des femmes de 16 à 26 ans et d'immunogénicité parmi celles âgées de 9 à 26 ans (13, 24). Le programme mis en place au Québec a été basé sur une recommandation du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) et prévoyait initialement l'utilisation d'un calendrier de vaccination allongé avec l'administration des trois doses à 0, 6 et 60 mois (22). Le CIQ justifiait cette décision par le fait que l'espacement des doses permet généralement d'atteindre des titres d'anticorps plus élevés. Ainsi, l'administration d'une dose de rappel 5 ans après les deux premières doses induirait des titres d'anticorps plus élevés qu'après la vaccination réalisée conformément à un calendrier vaccinal de 0, 2 et 6 mois. Une augmentation des titres d'anticorps avec l'espacement des doses avait déjà été constatée pour les vaccins contre l'hépatite B (25, 26) et, par la suite, pour les vaccins contre les VPH (27–29). Le CIQ ajoutait qu'avec ce type de calendrier (0, 6, 60 mois), le niveau élevé d'anticorps à la suite de la dose de rappel surviendrait juste avant le début de l'activité sexuelle pour de nombreux jeunes, elle serait donnée à un moment où il est encore relativement facile de rejoindre les jeunes avant qu'ils ne quittent l'école et elle permettrait de maximiser l'utilisation de ressources déjà en place pour le programme de vaccination (11).

Sur la base de données d'immunogénicité d'un calendrier à deux doses espacées de 6 mois ou plus, au printemps 2013, le CIQ a recommandé de ne pas administrer la troisième dose initialement prévue et de mesurer l'efficacité clinique du calendrier initialement prévu (0, 6 et 60 mois) au calendrier effectivement donné (comportant seulement deux doses à 6 mois d'intervalle) (20). L'efficacité et l'immunogénicité comparative des deux calendriers vaccinaux ont donc été évaluées dans le cadre de l'étude sur l'Impact des calendriers d'immunisation contre les VPH (ICI-VPH) faisant l'objet de ce rapport. Compte tenu du profil d'immunogénicité associé à un nombre de doses réduites, de l'efficacité vaccinale et du coût élevé des vaccins, les calendriers alternatifs offrant moins de trois doses de vaccin ont suscité beaucoup d'intérêt pour la santé publique. Les calendriers réduits permettraient également d'obtenir une meilleure couverture vaccinale et faciliteraient la coadministration avec d'autres vaccins (4, 22, 30, 31).

En 2016, le vaccin VPH-9 a remplacé le vaccin VPH-4 et l'administration du vaccin aux garçons en quatrième année du primaire a été ajoutée (21, 32). En 2018, un calendrier mixte qui correspondait à une dose de VPH-9 suivie d'une dose de VPH-2 6 mois plus tard a été recommandé par le CIQ (17, 21). En 2020, la 2^e dose du vaccin bivalent prévue en 4^e année a été décalée en 3^e secondaire (0, 60 mois). Le CIQ ajoutait que cette dose serait administrée, si jugé nécessaire (33). En 2024, le CIQ a recommandé un calendrier à une seule dose pour les personnes immunocompétentes âgées de 9 à 20 ans (34). La 2^e dose prévue en 3^e secondaire n'a donc pas été administrée.

Des études ont évalué l'immunogénicité de calendriers alternatifs. Une étude menée au Vietnam chez de jeunes filles de 11 à 13 ans a évalué l'utilisation de trois calendriers alternatifs à trois doses (0, 3, 9 mois; 0, 6, 12 mois; ou 0, 12, 24 mois) et a conclu que ceux-ci ne sont pas inférieurs au calendrier standard (0, 2, 6 mois) (35). Plusieurs autres études ont rapporté des données sur l'efficacité d'un calendrier de vaccination alternatif à deux doses et à une seule dose de vaccin (36–45). Très peu d'études ont inclus des sujets vaccinés pendant la préadolescence ou ont évalué l'efficacité à long terme de deux doses. Parmi celles-ci, une étude menée en Inde a comparé l'immunogénicité et l'efficacité après une, deux et trois doses de VPH-4 chez les filles âgées de 10 à 18 ans (46, 47). Les résultats ont montré que les titres moyens géométriques (TMGs) aux mois 7, 18, 24, 36 et 48 dans le groupe vacciné avec deux doses de VPH-4 étaient non inférieurs aux TMGs observés dans le groupe trois doses (46) et étaient généralement stables à partir de 48 mois jusqu'à 120 mois (10 ans après la vaccination) (48), concluant ainsi que le calendrier à deux doses (0, 6 mois) était non inférieur au calendrier à trois doses (0, 2, 6 mois). De plus, les résultats indiquent également qu'une seule dose de VPH-4 est immunogène et offre une très bonne protection contre les infections par les VPH 16 et 18, semblable aux calendriers à deux et à trois doses (4, 47, 49).

Des données canadiennes et québécoises d'immunogénicité sont également disponibles (29, 50–53). L'étude réalisée par Dobson et coll. et comparant l'immunogénicité de deux doses de VPH-4 contre les VPH (0, 6 mois) à celle de trois doses (0, 2, 6 mois) a montré que le calendrier à deux doses n'était pas inférieur à celui à trois doses après 36 mois de suivi (29). Une étude québécoise, quant à elle, a mesuré l'immunogénicité d'un calendrier de vaccination à 0, 6 et 42 mois (50). Cependant, aucune étude, n'a évalué l'efficacité clinique avec un devis d'essai randomisé visant *a priori* la comparaison de différents calendriers de vaccination administrés à la préadolescence, comme c'est le cas pour l'étude ICI-VPH qui évalue la non-infériorité d'un calendrier à trois doses administrées à 0, 6 et 60 mois, à un calendrier à deux doses administrées à 0 et 6 mois.

1.2 Objectifs de l'étude

1.2.1 Objectif principal

Évaluer si un calendrier vaccinal de deux doses (administrées à 0 et 6 mois) du vaccin quadrivalent (VPH-4) n'est pas inférieur à un calendrier de trois doses (administrées à 0, 6 et 60 mois) du même vaccin pour la prévention des infections persistantes par un VPH de génotype 16 ou un VPH de génotype 18, jusqu'à 10 ans après l'administration de la première dose.

1.2.2 Objectifs secondaires

1. Comparer les titres moyens géométriques (TMGs) d'anticorps et les proportions de séropositivité pour les géotypes de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 entre les deux groupes d'étude à 60, 90 et 120 mois après la première dose;
2. Évaluer si un calendrier vaccinal de deux doses (administrées à 0 et 6 mois) du VPH-4 n'est pas inférieur à un calendrier de trois doses (administrées à 0, 6 et 60 mois) du même vaccin pour la prévention des infections persistantes par un VPH de géotype 16 ou un VPH de géotype 18, jusqu'à 13 ans après l'administration de la première dose;
3. Comparer les taux d'infections persistantes aux VPH observés chez les filles ayant reçu deux doses (administrées à 0 et 6 mois) et trois doses (administrées à 0, 6 et 60 mois) du VPH-4 à ceux des cohortes antérieures non vaccinées;
4. Explorer si un calendrier vaccinal de deux doses (administrées à 0 et 6 mois) du VPH-4 n'est pas inférieur à un calendrier de trois doses (administrées à 0, 6 et 60 mois) du même vaccin pour la prévention des condylomes, jusqu'à 13 ans après l'administration de la première dose.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Population cible

Les filles en âge d'avoir été vaccinées contre les VPH avec deux doses de VPH-4 à un intervalle de 6 mois dans le cadre du programme de vaccination scolaire en quatrième année du primaire de 2008 à 2011 étaient admissibles pour l'inclusion dans cette étude. Le recrutement des participantes a eu lieu dans les grandes régions de Montréal, Québec et Saguenay-Lac-Saint-Jean 5 ans après le début de la vaccination, soit de 2013 à 2016 pour la cohorte vaccinée de 2008 à 2011, respectivement. Les garçons ont été ajoutés au programme de vaccination en 2016, soit après le début de l'étude.

Les critères d'inclusion des participantes étaient :

- Avoir reçu deux doses du vaccin VPH-4 à un intervalle de 6 mois (minimum de 4 mois entre les doses à un maximum de 12 mois) en quatrième année du primaire en 2008-2009, 2009-2010, 2010-2011 ou 2011-2012;
- Avoir un consentement éclairé de la part de la fille¹ et de ses parents;
- Comprendre le français ou l'anglais;
- Habiter l'une des trois régions visées (grandes régions de Montréal, Québec ou Saguenay-Lac-Saint-Jean) au moment du recrutement;
- Ne pas être considérée immunosupprimée au moment du recrutement ni l'avoir été lors de la vaccination;
- Ne pas être enceinte au moment du recrutement.

2.2 Type d'étude

Le devis utilisé est un essai clinique randomisé de non-infériorité. Lors du recrutement, les filles ayant reçu deux doses du VPH-4 ont été réparties aléatoirement en part égale entre les deux groupes à l'étude (1:1) soit au groupe « 2-dose » ou au groupe « 2-dose + dose de rappel », selon des listes aléatoires distinctes pour chaque centre de recrutement et générées par ordinateur en utilisant des blocs permutés de tailles variables (10, 12 et 14) pour l'attribution aux deux groupes. Uniquement les filles randomisées au groupe 2-dose + dose de rappel ont reçu une dose supplémentaire du VPH-4 au moment du recrutement, c'est-à-dire 60 mois après leur première dose. L'essai a été partiellement réalisé en simple insu. En effet, les filles et leurs parents connaissaient le groupe d'assignation auquel celles-ci étaient randomisées, mais tous ceux qui ont analysé les autoprélèvements vaginaux et les prélèvements sanguins ne connaissaient pas le groupe d'assignation des participantes.

¹ En plus de l'obtention du consentement des parents, les filles ont pu consentir (et non seulement assentir) comme elles avaient 14 ans et plus et que l'étude était jugée à faible risque.

2.3 Taille de l'échantillon

Afin d'atteindre la taille d'échantillon nécessaire, le recrutement des filles a été étalé sur 4 ans. Les détails s'y rapportant sont présentés en fonction des objectifs.

2.3.1 Volet non-infériorité des infections persistantes aux génotypes 16 et 18

Pour tester l'hypothèse principale de non-infériorité d'un calendrier à deux doses (0, 6 mois) comparativement à un calendrier à trois doses (0, 6, 60 mois), la taille d'échantillon a été déterminée en fonction de l'incidence cumulative des infections persistantes aux VPH observée dans la littérature (54, 55) ainsi qu'en fonction de l'efficacité attendue et/ou observée avec deux ou trois doses du VPH-4 (56–58). En outre, la puissance statistique a été fixée à 90 % (59), l'alpha à 0,05 et la marge de non-infériorité à 5 %.

En tenant en compte de l'incidence cumulée d'infections persistantes par âge et du pourcentage de pertes au suivi prévu pour la durée de l'étude, il avait été estimé nécessaire de recruter, à l'aide du test de proportion, 1 667 participantes par groupe (3 334 participantes au total) pour une efficacité de 95 % pour le groupe 2-dose + dose de rappel et de 94 % pour le groupe 2-dose.

2.3.2 Volet immunogénicité

La taille de l'échantillon pour l'analyse de l'immunogénicité a été établie en fonction du ratio entre les titres moyens géométriques (TMGs) attendus dans les deux groupes à l'étude. La borne inférieure de l'intervalle de confiance pour les ratios de TMGs a été fixée à 0,5 comme c'était généralement le cas dans ce type d'études débutées à cette époque (60–62). Pour des raisons d'impacts cliniques potentiels et de futures décisions de santé publique, nous souhaitons avoir une puissance suffisante pour être en mesure de détecter un ratio de 0,65 ou plus entre les deux groupes. Pour ce faire et avec une puissance de 90 % et un niveau de signification de 5 %, la taille de l'échantillon nécessaire était de 138 sujets évaluable par groupe à la fin de l'étude. Par contre, le recrutement de 250 participantes par groupe (500 participantes au total) a été jugé nécessaire en raison d'une perte au suivi attendue d'environ 5 % par an et d'une fidélité au protocole estimée de 80 à 90 %.

2.3.3 Nombre de participantes

Entre novembre 2013 et décembre 2016, 3 364 filles ont été recrutées et randomisées. Parmi celles-ci, les 500 premières participantes ont également été incluses dans le volet sur l'immunogénicité.

2.4 Mode de recrutement et collecte des données

2.4.1 Étapes du recrutement et de la collecte des données

Pour procéder au recrutement, nous avons identifié les filles qui étaient en âge d'avoir été vaccinées en 4^e année du primaire 5 ans plus tôt à partir des données de la Régie de l'assurance maladie (RAMQ), obtenues après avoir reçu l'autorisation de la Commission d'accès à l'information (CAI) et de la RAMQ. Nous avons obtenu les informations pour contacter les parents et les filles identifiées. Le premier contact a été fait par lettre pour expliquer aux parents le but du projet, le déroulement de l'étude et les critères d'inclusion, ainsi que pour leur proposer de participer à l'étude.

Les filles et les parents qui avaient accepté une éventuelle participation à l'étude ont été invités à rencontrer une infirmière de recherche au centre de coordination. Cette infirmière avait comme mandat de :

- Confirmer l'admissibilité de la participante;
- Obtenir le consentement de la fille et de ses parents;
- Faire passer un test de grossesse urinaire à la participante;
- Répondre à un questionnaire portant sur les données démographiques, les antécédents médicaux et la santé sexuelle (la participante était alors laissée seule dans un local avec un ordinateur pour remplir le questionnaire en ligne);
- Procéder à la randomisation de chaque participante;
- Administrer la troisième dose du VPH-4 à celles ayant été randomisées au groupe « 2-dose + dose de rappel »;
- Prélever un échantillon sanguin des 500 premières filles recrutées.

Lors de cette rencontre, les filles ont également effectué leur premier autoprélèvement vaginal et ont reçu une compensation financière de 40 \$ (plus 40 \$ pour leurs parents).

2.4.2 Suivi des participantes

Des suivis périodiques ont été effectués auprès des participantes tout au long de l'étude. Les participantes ont reçu des trousses d'autoprélèvement vaginal par envoi postal tous les 6 mois, sauf en 2020 où un arrêt de 6 mois est survenu (du 23 mars au 4 octobre 2020) en raison de la pandémie de COVID-19. Un lien Internet menant à un questionnaire a également été envoyé par courriel une fois par année pour recueillir des renseignements démographiques, des antécédents médicaux ainsi que des données sur les comportements sexuels et reproductifs. De plus, les participantes ayant fourni un échantillon sanguin au recrutement, soit 60 mois après leur première dose, ont été revues au centre de coordination pour deux prises de sang

subséquentes à 90 et 120 mois après l'initiation de la vaccination. Le suivi a pris fin en décembre 2021. Les premières filles recrutées ont été invitées à prolonger leur participation au-delà de la période de suivi de 5 ans initialement prévue, pour se rendre jusqu'à la fin de l'année 2021, soit jusqu'à 13 ans après la première dose pour les premières recrutées.

2.5 Variables à l'étude

2.5.1 L'intervention

La variable indépendante de l'étude était le nombre de doses du VPH-4 reçues qui était soit deux doses ou trois doses.

2.5.2 L'issue principale

La variable dépendante principale était l'incidence cumulée d'infections persistantes par un VPH 16 ou 18. La persistance de l'infection a été définie comme la présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) viral de VPH de génotype 16 ou de génotype 18 lors de deux autoprélèvements vaginaux consécutifs pris à 6 mois d'intervalle avec un minimum de 5 mois et un maximum de 15 mois d'intervalle entre les tests. L'infection persistante est un indicateur reconnu pour l'évaluation de l'efficacité des vaccins contre les VPH (63, 64).

Au début de l'étude, nous avions l'intention d'analyser tous les prélèvements vaginaux reçus. Cependant, après avoir recruté environ la moitié de notre échantillon cible, une faible prévalence de l'activité sexuelle chez nos participantes de 14-15 ans a été constatée et, par conséquent, une très faible prévalence de détection des VPH, conduisant à un usage inefficace des ressources. L'issue principale évaluée étant les infections persistantes, nous avons cessé d'analyser systématiquement les prélèvements effectués à la visite de recrutement et les prélèvements effectués aux temps d'évaluation impairs (temps 3, 5, 7, etc.) après que les 1 681 premières participantes aient été testées. Les participantes ont continué d'envoyer des écouvillons vaginaux tous les six mois, mais nous n'avons analysé systématiquement l'ADN des VPH que pour les échantillons prélevés aux temps d'évaluation pairs (temps 2, 4, 6, etc.). Lorsqu'un échantillon était positif aux VPH, nous avons alors analysé également les prélèvements précédents et suivants ce positif.

L'identification d'ADN de VPH dans les spécimens vaginaux a été réalisée en deux étapes (65,66). L'écouvillon sec prélevé par chaque participante était agité dans une solution puis lysé selon un protocole standard (65). En premier lieu, un test générique pour vérifier la présence d'ADN viral était effectué, comme décrit ailleurs (67). Les lysats VPH-négatifs avec le test générique étaient ensuite analysés pour la présence d'une séquence d'ADN de la β -globine par PCR et électrophorèse sur gel pour s'assurer de la présence de matériel cellulaire et de l'absence d'inhibiteurs (68). Les échantillons positifs pour la β -globine et VPH-négatifs ont été considérés comme négatifs pour les VPH. Pour les lysats négatifs pour la β -globine, l'ADN était purifié selon le protocole de MasterPure™ (65). L'ADN purifié était ensuite analysé pour la β -globine comme décrit ci-dessus. Les échantillons négatifs pour la β -globine après le traitement par MasterPure™

ont été considérés comme inadéquats pour l'analyse PCR. Les échantillons positifs pour la β -globine après le traitement par MasterPure™ étaient analysés avec le test générique décrit ci-haut (67). En deuxième lieu, le géotypage a été effectué sur les échantillons positifs pour les VPH analysés avec le test générique (lysats ou ADN extrait) en utilisant le test de géotypage Linear Array HPV (LA-HPV) (Roche Molecular Systems) qui identifie 36 géotypes de VPH (65) jusqu'en 2020, puis avec le test Anyplex™ II HPV28 Detection (Seegene Inc.) qui en détecte 28 (69). Les échantillons réactifs à la sonde croisée pour le VPH 52 dans le Linear Array étaient par la suite analysés à l'aide d'un test par PCR en temps réel validé spécifique au VPH 52 (70). Ces tests ont été réalisés au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM).

Pour l'ensemble des analyses VPH, les catégories de risque des VPH sont basées sur la classification établie par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (71). Les géotypes de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 sont considérés comme des géotypes de VPH à haut risque (VPH-HR), soit ceux des catégories 1 et 2 A. Les géotypes 6, 11, 16 et 18 sont ceux ciblés par le vaccin VPH-4. Les tests de géotypage Linear Array et Anyplex II identifient tous les deux 13 géotypes de VPH-HR et 14 géotypes à faible risque (VPH-FR), soit les VPH de géotype 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 et les géotypes 6, 11, 26, 40, 42, 44, 53, 54, 61, 66, 69, 70, 73, 82, respectivement (annexe 2). De plus, neuf autres VPH-FR (VPH 34, 62, 67, 71, 72, 81, 83, 84, 89) sont également identifiables par Linear Array, tandis que seulement un autre VPH-FR (VPH 43) l'est par Anyplex II.

2.5.3 Les issues secondaires

Les autres variables dépendantes de l'étude étaient la séropositivité et les titres moyens géométriques d'anticorps (TMGs), l'incidence d'infections par un VPH 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, ou 58, ainsi que l'incidence des condylomes autorapportés aux questionnaires annuels. Un prélèvement sanguin a été réalisé aux mois 60 (5 ans), 90 (7,5 ans) et 120 (10 ans) après la vaccination pour les 500 premières participantes recrutées dans l'étude. Cependant, 352 des 500 participantes ont eu un prélèvement sanguin au mois 90, et 290 au mois 120. Considérant le peu de pertes au suivi et les ressources limitées, ces nombres étaient jugés suffisants pour obtenir la puissance statistique souhaitée. La plateforme sérologique Luminex (M9ELISA) développée par les Centers for Disease Control (CDC) a été utilisée pour détecter et quantifier les anticorps IgG totaux spécifiques par géotype de VPH (6/11/16/18/31/33/45/52 et 58) présents dans les échantillons sanguins (72, 73).

2.6 Analyse des données

Le logiciel SAS® (version 9.4) a été utilisé pour l'ensemble des analyses. Tous les tests statistiques ont été effectués en assumant un niveau de signification de 5 % ($\alpha = 0,05$).

2.6.1 Objectif principal

Une analyse de survie était prévue pour permettre de prendre en compte les différences de durée de suivi des participantes puisque le moment d'entrée et de sortie de chaque participante a varié au cours de l'étude. La date de la randomisation correspond au temps 0, alors que la première occurrence d'une infection persistante aux génotypes 16 ou 18 correspond au temps d'évènement. Les participantes ayant une infection persistante sont censurées après la date d'évènement, tandis que celles qui n'ont pas eu d'infection persistante durant le suivi sont censurées « à droite » en raison des motifs suivants : la perte au suivi, le décès ou la fin de l'étude. L'analyse de non-infériorité, utilisant un modèle de Cox, était prévue pour calculer le *Hazard Ratio* et son intervalle de confiance à 95 % afin de comparer le taux d'incidence des infections persistantes dans les deux groupes à l'étude. Un ajustement des covariables pour toutes les caractéristiques des participantes considérées comme étant associées à l'issue principale était également prévu, en cas de déséquilibre entre les groupes randomisés (ce qui n'a pas été le cas). Avec une efficacité vaccinale attendue de 94 et 95 % pour chacun des groupes à l'étude, un nombre suffisant d'infections persistantes pour réaliser l'analyse de non-infériorité était prévu, ce qui n'a pas été le cas (voir section résultats).

2.6.2 Objectifs secondaires

Des analyses secondaires ont permis de comparer les infections incidentes (persistantes ou pas) aux quatre génotypes vaccinaux (6, 11, 16 et 18) entre les deux groupes à l'étude à l'aide d'analyses de survie telles que décrites ci-haut.

Les analyses portant sur le volet de l'immunogénicité ont été réalisées en deux parties. La première analyse a inclus tous les spécimens sérologiques prélevés chez les participantes, alors que la deuxième a inclus uniquement les échantillons sérologiques des participantes ayant réalisé les trois prélèvements sanguins prévus par le protocole. Les pourcentages de séropositivité ont été comparés à l'aide du test de Chi2 (χ^2) ou du test de Fisher et les TMGs comparés en utilisant le test t (test de Student). Les TMGs obtenus dans les deux groupes aux différents moments de l'étude ont été également comparés en utilisant une analyse de variance (ANOVA). L'analyse a porté sur les neuf génotypes de VPH inclus au vaccin VPH-9 (6/11/16/18/31/33/45/52/58) et mesurés par le test utilisé (M9ELISA), avec un accès mis sur les quatre génotypes de VPH (6/11/16/18) inclus au vaccin reçu par les participantes à l'étude (VPH-4).

Ensuite, une analyse par régression de Poisson exacte était prévue (mais non réalisée, voir section résultats) pour comparer le cumul des infections persistantes aux génotypes 16 et 18 observées chez les filles vaccinées avec deux doses ou avec une dose de rappel dans cette étude à celles de cohortes de filles non vaccinées (49,74,75).

Finalement, des analyses descriptives et exploratoires pour évaluer si le calendrier vaccinal à deux doses n'était pas inférieur à un calendrier de trois doses pour la prévention des condylomes autorapportés ont été réalisées.

2.7 Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval et du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Les parents et les filles étaient entièrement libres de participer à l'étude. Lors de la première visite, une compensation financière de 20 \$ a été offerte à la participante ainsi qu'à son parent accompagnateur. Un montant de 5 \$ était inclus dans l'envoi de chaque autoprélèvement aux participantes. Il a été majoré à 10 \$ par autoprélèvement à partir de l'âge de 18 ans.

La confidentialité des données a été assurée en conservant les données identifiantes sur un serveur sécurisé et protégé par un mot de passe. Les spécimens vaginaux autoprélevés par les participantes à l'étude ont été congelés et seront conservés sous clé au laboratoire pour une période de 15 ans. Les prélèvements sanguins, quant à eux, ont été congelés et transportés au laboratoire de référence des CDC à Atlanta, aux États-Unis.

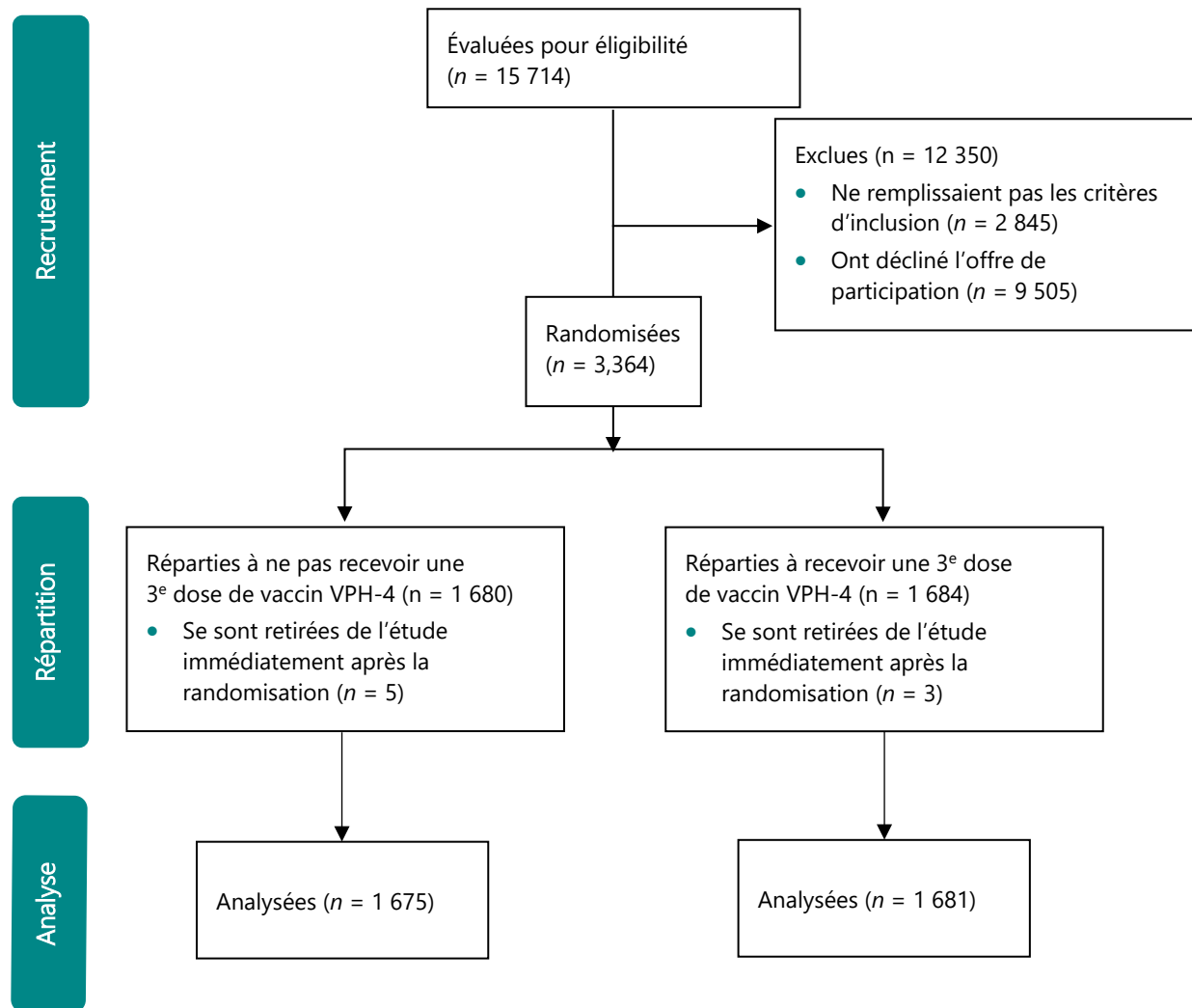
3 RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques des participantes

3.1.1 Participation à l'étude

Au total, 73 307 lettres d'invitation ont été envoyées en quatre vagues distinctes, chacune correspondant à une des 4 années de recrutement des filles vaccinées en 2008, 2009, 2010 et 2011. En plus d'avoir reçu une lettre d'invitation, 15 714 parents (21,4 %) ont été directement contactés par téléphone. Parmi eux, 9 505 (60,5 % de ceux qui avaient été contactés) ont refusé de participer et 2 845 (18,1 %) étaient inadmissibles. Les filles exclues l'étaient soit parce qu'elles n'avaient pas reçu deux doses de vaccin, n'étaient pas en mesure de consentir, ne résidaient pas dans l'une des trois régions ciblées, étaient immunosupprimées ou n'allaient pas suivre les procédures d'étude au cours du suivi. Au total, 3 364 filles étaient admissibles et ont accepté (elles ont consenti et leurs parents aussi) à être randomisées dans l'étude. Immédiatement après la randomisation, huit participantes se sont retirées de l'étude (cinq filles dans le groupe 2-dose et trois filles dans le groupe 2-dose + dose de rappel), laissant 3 356 participantes incluses dans l'étude ICI-VPH (figure 1).

Figure 1 Diagramme de flux ConSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)



3.1.2 Caractéristiques sociodémographiques

Au recrutement, l'échantillon de l'étude était constitué de 3 356 filles vaccinées (2 doses) en 4^e année du primaire, dont 1 675 et 1 681 étaient réparties aléatoirement dans le groupe 2-dose et le groupe 2-dose + dose de rappel, respectivement. Les données descriptives qui suivent portent sur l'ensemble des participantes randomisées. Les caractéristiques des participantes (autorapportées) au moment du recrutement alors qu'elles étaient en 3^e secondaire sont présentées au tableau 1. Le tableau 2 présente les caractéristiques lors du dernier questionnaire rempli.

Tableau 1 Caractéristiques des participantes au recrutement

Caractéristiques	Au recrutement (5 ans post 1 ^{re} dose)					
	2-dose (0, 6 mois)		2-dose + dose de rappel (0, 6, 60 mois)		Total	
	n = 1675		n = 1681		n = 3356	
Âge, ans						
Moyenne	14,8		14,8		14,8	
Min-Max	13,8-16,1		13,8-16,4		13,8-16,4	
Ethnicité, n (%)						
Canadienne-française	1 429	(85,3)	1 438	(85,5)	2 867	(85,4)
Autre	246	(14,7)	243	(14,5)	489	(14,6)
Langue, n (%)						
Français	1 567	(93,6)	1 589	(94,5)	3156	(94,0)
Anglais	108	(6,4)	92	(5,5)	200	(6,0)
Pays d'origine, n (%)						
Née au Canada	1 552	(92,7)	1 542	(91,7)	3094	(92,2)
Née dans un autre pays	123	(7,3)	139	(8,3)	262	(7,8)
Région de résidence, n (%)						
Montréal	847	(50,6)	849	(50,5)	1696	(50,5)
Québec	719	(42,9)	722	(43,0)	1441	(42,9)
Saguenay-Lac-Saint-Jean	109	(6,5)	110	(6,5)	219	(6,5)
Antécédents de santé, n (%)						
A eu ses premières règles	1 603	(95,7)	1 608	(97,7)	3211	(95,7)
Utilise de la contraception hormonale	359	(21,4)	352	(20,9)	711	(21,2)
A fumé (au moins 1 fois)	136	(8,1)	128	(7,6)	264	(7,9)
Santé sexuelle, n (%)						
A eu des contacts sexuels	285	(17,0)	254	(15,1)	539	(16,1)
A eu une ITS	6	(2,1)	2	(0,8)	8	(1,5)

Abréviation : ITS, infection transmissible sexuellement.

Tableau 2 Caractéristiques déclarées par les participantes dans au moins un questionnaire annuel de suivi

Caractéristiques	Aux suivis (jusqu'à 8 ans post-recrutement)					
	2-dose (0, 6 mois)		2-dose + dose de rappel (0, 6, 60 mois)		Total	
	n = 1675		n = 1681		n = 3356	
Antécédents de santé, n (%)						
A eu ses premières règles	1 673	(99,9)	1 680	(99,9)	3 353	(99,9)
Utilise de la contraception hormonale	1 371	(81,9)	1 362	(81,0)	2 733	(81,4)
A fumé (au moins 1 fois)	638	(38,1)	636	(37,8)	1274	(38,0)
Santé sexuelle, n (%)						
A eu des contacts sexuels	1370	(81,8)	1410	(83,9)	2780	(82,8)
A eu une ITS	205	(15,0)	208	(14,8)	413	(14,9)

Abréviation : ITS, infection transmissible sexuellement.

Caractéristiques sociodémographiques

Les filles étaient âgées de 13 à 16 ans au moment du recrutement et avaient en moyenne 14,8 ans pour chacun des groupes à l'étude (tableau 1). Parmi les filles recrutées, la majorité (92,2 %) était née au Canada et environ 85 % des participantes étaient d'origine canadienne-française. Conformément au protocole de recherche, les participantes recrutées résidaient dans trois grandes régions du Québec, soit la région de Montréal (50,5 %), la région de Québec (42,9 %) et la région de Saguenay–Lac-Saint-Jean (6,5 %). Comme attendu, au moment du recrutement, les participantes (99,8 %) étaient des étudiantes à temps plein dans une école secondaire. Les deux groupes d'étude (2-dose et 2-dose + dose de rappel) avaient des caractéristiques sociodémographiques très similaires au recrutement ainsi que tout au long du suivi (tableaux 1 et 2). Lors du dernier questionnaire rempli par les participantes durant le suivi, celles-ci étaient âgées de 14 à 23 ans et avaient en moyenne 20,2 ans pour les deux groupes.

Santé et comportements

La proportion des participantes ayant utilisé une forme de contraception hormonale ou fumé au moins une cigarette à vie est présentée aux tableaux 1 et 2. Au recrutement, un cinquième (21,2 %) des filles utilisait la contraception hormonale, comparativement à huit filles sur dix (81,4 %) à un quelconque moment durant le suivi. Finalement, la proportion de participantes ayant déjà fumé au moins une cigarette complète à vie était de 7,9 % au moment du recrutement et près de 40 % à un quelconque moment durant le suivi. La grande majorité des participantes avait atteint la ménarche (début des menstruations) au moment du recrutement (95,7 %) et du suivi (99,9 %). Un peu moins de 7 % (6,6 %) des filles avaient déclaré une maladie ou un traitement immunosuppresseur à un quelconque moment durant le suivi. Les caractéristiques des participantes étaient très similaires entre les deux groupes à l'étude, et ce tout au long du suivi.

Activités sexuelles

La proportion des participantes (n = 3 356) ayant déclaré avoir eu des contacts sexuels ou des ITS au moment du recrutement et durant le suivi était similaire entre les deux groupes (tableaux 1 et 2). Au moment du recrutement, environ 16 % des filles indiquaient avoir eu un contact sexuel avec une autre personne au cours de leur vie. Cette proportion était de 83 %, en analysant l'ensemble des questionnaires de suivi (participantes ayant répondu avoir eu des contacts sexuels à au moins un moment au cours du suivi). Une augmentation des participantes ayant déclaré avoir eu une ITS au cours de leur vie (1,5 % au recrutement comparativement à 15 % à au moins un moment au cours du suivi) a été observée durant le suivi.

Parmi les filles ayant rapporté avoir eu des contacts sexuels au recrutement (n = 539), 24 avaient eu des relations sexuelles avec d'autres femmes au cours de leur vie, soit 4,5 %. Cette proportion s'élevait à 13,4 % à au moins un moment durant le suivi. Toujours parmi celles ayant rapporté des contacts sexuels, approximativement 80 et 96 % des participantes rapportaient avoir eu des relations sexuelles avec pénétration avec des partenaires de sexe masculin au recrutement et durant le suivi, respectivement. Au recrutement, deux des filles ayant eu des relations sexuelles

avec pénétration (n = 434) avec un partenaire de sexe masculin ont déclaré avoir déjà été enceintes, tandis qu'à au moins un moment au cours du suivi, ces nombres étaient de 165/2 677 (6 %). L'utilisation du condom lors de la dernière relation sexuelle, quant à elle, était beaucoup plus courante au recrutement (292/434; 67 %) que lors du dernier questionnaire rempli par les participantes (628/2 677; 23 %).

3.1.3 Nombre d'autoprélèvements analysés, positivité aux VPH et suivi

Durant la période de l'étude, les 3 356 participantes ont envoyé un total de 36 371 autoprélèvements vaginaux, dont 18 170 et 18 201 provenant du groupe 2-dose et 2-dose + dose de rappel, respectivement. En ce qui a trait à la complétude des prélèvements prévus pour chaque participante, 63 % des filles ont envoyé tous les autoprélèvements prévus (un arrêt de 6 mois est survenu en 2020 en raison de la COVID-19). La majorité des filles qui n'a pas retourné l'ensemble des autoprélèvements reçus avait un seul échantillon manquant (19 %), tandis que 7 et 4 % avaient deux ou trois échantillons manquants. Moins de 10 % (7 %) avaient quatre échantillons manquants ou plus.

Très peu d'échantillons, soit moins de 2 %, étaient inadéquats pour l'analyse (tableau 3). Parmi les échantillons adéquats, 18,2 % dans le groupe 2-dose et 17,7 % dans le groupe 2-dose + dose de rappel étaient positifs au test générique et ont été génotypés en utilisant le Linear Array ou le Anyplex II. Parmi les échantillons positifs au test générique (plus sensible), approximativement 85 % étaient également positifs à l'un des deux tests de génotypage des génotypes de VPH (tableau 3).

La médiane du nombre de jours de suivi était identique dans les deux groupes d'étude, soit de 1 831 jours (60,2 mois), tandis que le nombre moyen de jours était de 1 702 et 1 699 jours dans le groupe 2-dose et 2-dose + dose de rappel, respectivement. Le temps de suivi maximal était également similaire entre les deux groupes, soit de 2 104 jours chez les participantes ayant reçu 2 doses et de 2 207 jours chez les participantes vaccinées avec une dose de rappel. La durée médiane du suivi après la première dose de vaccin était de 10,9 années avec un maximum de 13,3 années.

Tableau 3 Résultats du test VPH générique et des tests de génotypage des VPH aux temps d'évaluation pairs

Résultats du test	Groupe 2-dose			Groupe 2-dose + dose de rappel		
	Générique	Linear Array	Anyplex II	Générique	Linear Array	Anyplex II
Positifs	1 573 (18,2 %)	684 (85,8 %)	680 (87,6 %)	1 527 (17,7 %)	651 (85,9 %)	648 (84,3 %)
Négatifs	6 947 (80,2 %)	104 (13,0 %)	95 (12,2 %)	6 961 (80,5 %)	102 (13,5 %)	117 (15,2 %)
Inadéquats/invalides	138 (1,6 %)	9 (1,1 %)	1 (0,1 %)	160 (1,9 %)	5 (0,7 %)	4 (0,5 %)
Total	8 658	797	776	8 648	758	769

3.2 Incidence des infections aux VPH chez les participantes

3.2.1 Incidence globale des infections aux VPH (tous génotypes)

Au recrutement, approximativement 3 % des participantes avaient un VPH positif ou plus. Environ la moitié avait plus d'un génotype de VPH détecté (infection multiple). De toutes les participantes, 60,3 %, soit 60,2 % et 60,4 % dans le groupe 2-dose et 2-dose + dose de rappel, respectivement, n'ont obtenu aucun résultat VPH positif tout au long de l'étude. Parmi celles ayant eu un résultat VPH positif, une augmentation de l'incidence des infections aux VPH (tous génotypes) a été observée durant le suivi comparativement au recrutement (tableau 4, figure 2). Cette tendance suit l'augmentation de l'activité sexuelle déclarée par les participantes aux questionnaires (tableaux 1 et 2).

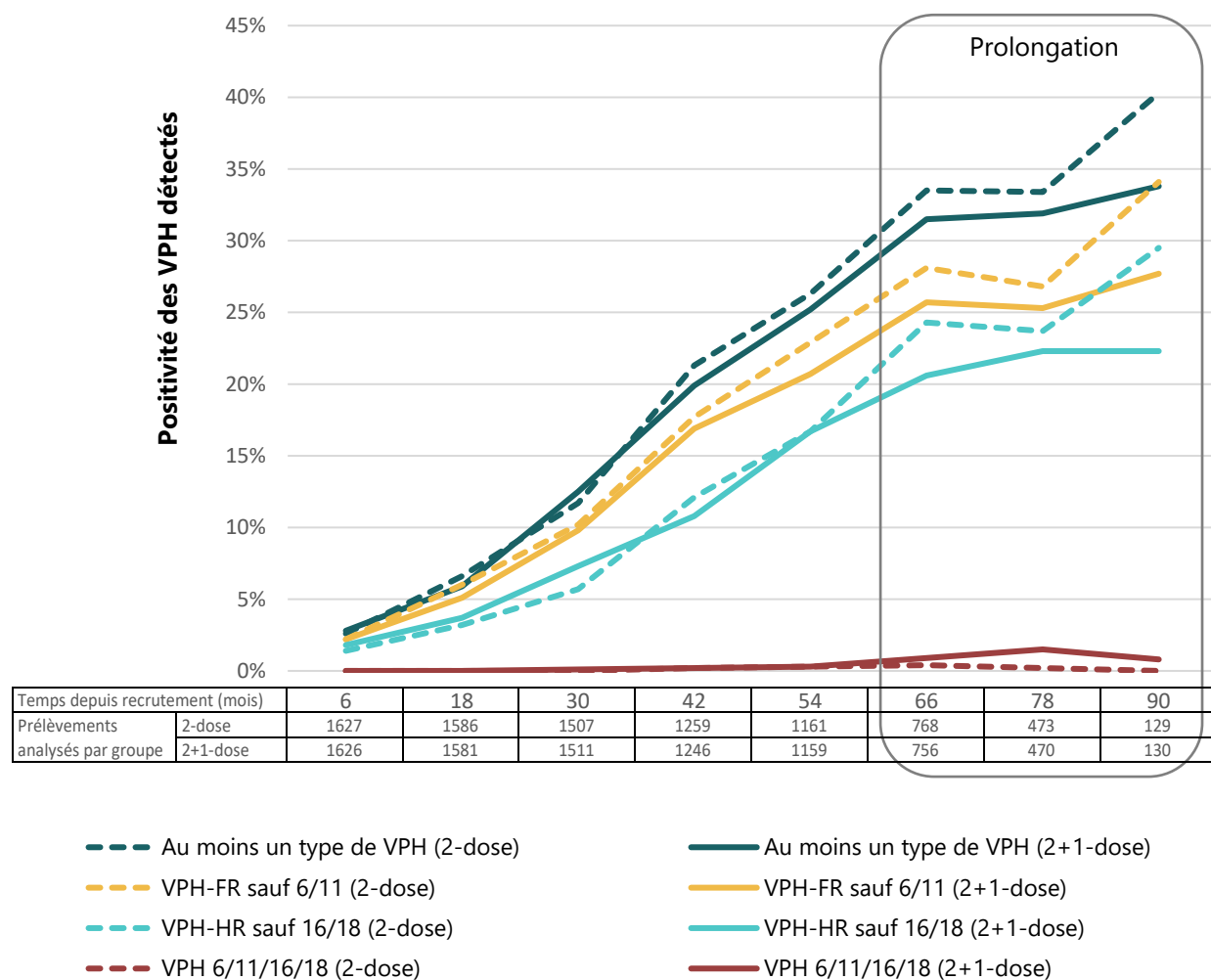
Tableau 4 Présence de génotypes de VPH dans les échantillons prélevés aux temps d'évaluation pairs

Mois depuis le recrutement	6	18	30	42	54	66	78	90
Années depuis la 1 ^{re} dose	6	7	8	9	10	11	12	13
Groupe 2-dose (0-6 mois)								
Nombre d'échantillons (testés et valides)	n = 1 627 n (%)	n = 1 586 n (%)	n = 1 507 n (%)	n = 1 259 n (%)	n = 1 161 n (%)	n = 768 n (%)	n = 473 n (%)	n = 129 n (%)
VPH positif	43 (2,6)	105 (6,6)	176 (11,7)	268 (21,3)	305 (26,3)	257 (33,5)	158 (33,4)	52 (40,3)
Au moins un VPH-HR	22 (1,4)	51 (3,2)	86 (5,7)	154 (12,2)	196 (16,9)	190 (24,7)	113 (23,9)	38 (29,5)
VPH-FR sauf 6/11	35 (2,2)	95 (6,0)	154 (10,2)	223 (17,7)	266 (22,9)	216 (28,1)	127 (26,8)	44 (34,1)
VPH-HR sauf 16/18	22 (1,4)	51 (3,2)	86 (5,7)	152 (12,1)	194 (16,7)	187 (24,3)	112 (23,7)	38 (29,5)
VPH 16/18	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,2)	2 (0,2)	3 (0,4)	1 (0,2)	0 (0)
VPH 6/11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Groupe 2-dose + dose de rappel (0-6-60 mois)								
Nombre d'échantillons (testés et valides)	n = 1 626 n (%)	n = 1 581 n (%)	n = 1 511 n (%)	n = 1 246 n (%)	n = 1 159 n (%)	n = 756 n (%)	n = 470 n (%)	n = 130 n (%)
VPH positif	45 (2,8)	93 (5,9)	189 (12,5)	248 (19,9)	292 (25,2)	238 (31,5)	150 (31,9)	44 (33,8)
Au moins un VPH-HR	29 (1,8)	56 (3,5)	111 (7,3)	135 (10,8)	196 (16,9)	161 (21,3)	107 (22,8)	30 (23,1)
VPH-FR sauf 6/11	35 (2,2)	77 (4,9)	148 (9,8)	210 (16,9)	240 (20,7)	194 (25,7)	119 (25,3)	36 (27,7)
VPH-HR sauf 16/18	29 (1,8)	56 (3,5)	110 (7,3)	134 (10,8)	193 (16,7)	156 (20,6)	105 (22,3)	29 (22,3)
VPH 16/18	0 (0)	0 (0)	2 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	5 (0,7)	3 (0,6)	1 (0,8)
VPH 6/11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	2 (0,3)	4 (0,8)	0 (0)

Note : Tous les intervalles de confiance à 95 % se recoupent pour les valeurs présentées. VPH-HR : génotypes de VPH à haut risque oncogénique; VPH-FR : génotypes de VPH à faible risque oncogénique.

Parmi les participantes infectées par au moins un génotype de VPH au cours de l'étude, l'incidence d'une infection à au moins un génotype de VPH-HR était de l'ordre de 23 à 30 %, tandis que l'incidence des VPH 6, 11, 16 ou 18 est demeurée très basse (moins de 1 %). Ces proportions étaient similaires à chaque temps d'évaluation, et ce, dans les deux groupes à l'étude (tableau 4 et figure 2). Les valeurs observées au suivi de 90 mois (13 ans depuis la première dose) doivent être interprétées avec prudence, comme le nombre de participantes s'étant rendues à ce suivi est limité (tableau 4).

Figure 2 Proportions des infections aux VPH chez les participantes vaccinées ou non avec une dose de rappel du vaccin quadrivalent (aux temps d'évaluation pairs)



Note : Tous les intervalles de confiance à 95 % se recoupent pour les valeurs présentées.

3.2.2 Positivité des infections aux VPH par géotype

L'ensemble des échantillons prélevés aux temps d'évaluation pairs qui étaient valides et positifs aux VPH lors du test générique ont été géotypés, représentant près de 17 000 tests de géotypage effectués. Parmi ceux-ci, seulement 31 tests, parmi 28 participantes, ont identifié un VPH de géotype vaccinal 6, 11, 16 ou 18) (tableaux 5 et 6). La positivité aux VPH vaccinaux était très similaire dans les deux groupes à l'étude. Dans le groupe 2-dose, huit infections VPH 16 ou 18 et une infection VPH 6 ou 11 ont été identifiées aux temps d'évaluation pairs. Chez les participantes ayant reçu une dose de rappel, le nombre d'infections VPH 16 ou 18 et VPH 6 ou 11 était de quinze et sept, respectivement.

Une seule participante (ayant reçu une dose de rappel) a eu deux tests positifs (infection persistante) VPH 16 ou 18 (VPH 16) suivis de tests négatifs.

Il est à noter que cinq participantes (trois du groupe 2 doses et deux du groupe 2 doses plus une dose rappel) ont obtenu un test positif aux VPH 16 ou 18 lors de leur dernier prélèvement envoyé. Nous ne pouvons donc pas statuer sur la persistance de l'infection pour ces participantes.

En ce qui concerne les autres géotypes de VPH (non vaccinaux) détectés, la positivité par géotype variait de 0 à 3,5 % selon le géotype de VPH (tableaux 5 et 6). Les VPH-HR les plus détectés étaient les géotypes 51, 59, 39, 52, 56 et 58 (tableau 5). Les VPH-FR les plus détectés, quant à eux, étaient les géotypes 42, 53, 66, 73, 54, 84, 89 (tableau 6).

Tableau 5 Positivité aux VPH à haut risque aux temps d'évaluation pairs

Géotypes de VPH à haut risque	2-dose (0, 6 mois) n = 8 510 (tests)		2-dose + dose de rappel (0, 6, 60 mois) n = 8 479 (tests)	
	n	%	n	%
VPH 16	7	0,08	13	0,15
VPH 18	1	0,01	2	0,02
VPH 31	20	0,24	9	0,11
VPH 33	27	0,32	25	0,29
VPH 35	42	0,49	23	0,27
VPH 39	181	2,13	182	2,15
VPH 45	28	0,33	16	0,19
VPH 51	264	3,10	254	3,00
VPH 52	153	1,80	138	1,63
VPH 56	141	1,66	137	1,62
VPH 58	133	1,56	135	1,59
VPH 59	209	2,46	204	2,41
VPH 68	76	0,89	77	0,91

Note : Toutes les valeurs p étaient $\geq 0,05$.

Tableau 6 Positivité aux VPH à faible risque aux temps d'évaluation pairs

Génotypes de VPH à faible risque	2-dose (0, 6 mois) n = 8 510 (tests)		2-dose + dose de rappel (0, 6, 60 mois) n = 479 (tests)	
	n	%	n	%
VPH 6	0	0,00	4	0,05
VPH 11	1	0,01	3	0,04
VPH 26	19	0,22	16	0,19
VPH 34	5	0,06	7	0,08
VPH 40	108	1,27	89	1,05
VPH 42	300	3,53	244	2,88
VPH 43	101	1,19	92	1,09
VPH 44	85	1,00	82	0,97
VPH 53	241	2,83	267	3,15
VPH 54	173	2,03	186	2,19
VPH 61	71	0,83	62	0,73
VPH 62	65	0,76	56	0,66
VPH 66	267	3,14	251	2,96
VPH 67	54	0,63	48	0,57
VPH 69	0	0,00	0	0,00
VPH 70	26	0,31	21	0,25
VPH 71	0	0,00	0	0,00
VPH 72	3	0,04	2	0,02
VPH 73	181	2,13	191	2,25
VPH 81	27	0,32	24	0,28
VPH 82	114	1,34	103	1,21
VPH 83	8	0,09	4	0,05
VPH 84	150	1,76	135	1,59
VPH 89	148	1,74	141	1,66

Note : Toutes les valeurs p étaient $\geq 0,05$.

3.2.3 Prévention des infections persistantes par un VPH de génotype 16 ou un VPH de génotype 18

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer si un calendrier vaccinal de deux doses (administrées à 0 et 6 mois) du vaccin VPH-4 n'est pas inférieur à un calendrier de trois doses (administrées à 0, 6 et 60 mois) du même vaccin pour la prévention des infections persistantes par un VPH de génotype 16 ou un VPH de génotype 18, jusqu'à 10 ans après l'administration de la première dose. Considérant le nombre d'infections persistantes obtenues, soit une infection persistante et cinq prélèvements positifs au dernier prélèvement ne permettant pas de statuer sur la persistance, les analyses statistiques prévues pour l'objectif principal n'ont pas pu être réalisées (ex. analyse de survie).

3.3 Immunogénicité du vaccin VPH-4

Parmi les 3 356 filles recrutées, les 500 premières filles ont également été incluses dans la sous-étude sur l'immunogénicité. La séropositivité et les TMGs aux VPH vaccinaux (6/11/16/18) inclus dans le vaccin VPH-4 ont été évalués 5, 7,5 et 10 ans après l'administration de la première dose. La séropositivité et les TMGs aux cinq autres génotypes de VPH (31/33/45/52/58) inclus dans le vaccin VPH-9 ont également été évalués.

3.3.1 Caractéristiques des participantes au volet sur l'immunogénicité

Les filles incluses au volet immunogénicité de l'étude étaient âgées de 13 à 16 ans au moment du recrutement. Les caractéristiques des participantes étaient similaires entre les deux groupes à l'étude à la fois au moment du recrutement et pendant le suivi (tableau 7). Au dernier questionnaire rempli par chaque participante, celle-ci était âgée de 17 à 21 ans (tableau 7).

3.3.2 Séropositivité et TMGs aux anticorps anti-VPH

Au recrutement, soit 5 ans après avoir reçu deux doses espacées de 6 mois en 4^e année du primaire (avant l'administration de la dose de rappel), 496 participantes ont pu fournir un échantillon sanguin. Deux autres prélèvements sanguins ont été réalisés dans le cadre de ce volet de l'étude, à 2,5 ans (n = 352) et à 5 ans (n = 290) après le recrutement ou 7,5 et 10 ans après la première dose reçue. Parmi les 496 participantes, 257 (groupe 2-dose, n = 129; groupe 2-dose + dose de rappel, n = 128) ont fourni un échantillon de sang lors des trois visites. L'analyse principale et les résultats qui suivent portent sur les participantes ayant réalisé les trois prélèvements sanguins.

Comme anticipé, au recrutement, soit 5 ans après avoir reçu deux doses de vaccins pour toutes les participantes, la séropositivité et les TMGs des anticorps vaccinaux et non vaccinaux étaient similaires chez les filles randomisées à l'un ou l'autre des groupes d'étude (tableau 8, figure 3). Toutes les participantes avaient des anticorps détectables contre les VPH 6, 11 et 16 et plus de 95 % contre le VPH 18 (tableau 8). À noter que les titres d'anticorps selon les différents génotypes de VPH ne doivent pas être comparés entre eux, considérant que le test utilisé est spécifique à chacun des génotypes.

Aux différents suivis et indépendamment du calendrier de vaccination (2 doses ou 2 doses suivies d'une dose de rappel), toutes les participantes sont demeurées séropositives pour les anticorps anti-VPH 6, 11 et 16 (tableau 8). La séropositivité anti-VPH 18, quant à elle, est passée de 99 à 95 % dans le groupe 2-dose et de 95 à 99 % dans le groupe ayant reçu une dose de rappel 5 ans après avoir reçu les deux premières. Comparativement aux participantes vaccinées avec deux doses, les TMGs des anticorps pour les quatre génotypes vaccinaux (6, 11, 16 et 18) chez les participantes ayant reçu une dose de rappel étaient significativement plus élevés ($p < 0,0001$ pour tous les génotypes évalués) 2,5 et 5 ans après la dose de rappel (tableau 8, figure 3 A). La différence entre les deux groupes a persisté jusqu'à 5 ans après la dose de rappel (10 ans après la première dose), mais était moins prononcée à ce moment que 7,5 ans après la première dose (2,5 ans après la dose de rappel). La séropositivité et les TMGs des génotypes non vaccinaux sont présentés au tableau 8 et à la figure 3 B.

L'analyse ayant regardé l'ensemble des échantillons sanguins disponibles (visite 1, $n = 496$; visite 2, $n = 352$; visite 3, $n = 290$) a montré des résultats similaires.

Tableau 7 Caractéristiques des participantes incluses dans la sous-étude sur l'immunogénicité au recrutement et au dernier questionnaire rempli aux suivis

Caractéristiques	Au recrutement (5 ans post 1 ^{re} dose)			Aux suivis (dernier questionnaire rempli) ^a		
	2 doses (0, 6 mois) n = 248	2 doses + dose de rappel (0, 6, 60 mois) n = 248	Total n = 496	2 doses (0, 6 mois) n = 149	2 doses + dose de rappel (0, 6, 60 mois) n = 141	Total n = 290
Âge, ans						
Médian	14,9	14,9	14,9	20,0	20,0	20,0
Min-Max	13,8-15,7	13,9-15,7	13,8-15,7	17,2-21,0	18,2-20,8	17,2-21,0
Région de résidence, n (%)						
Montréal	125 (50,4)	127 (51,2)	252 (50,8)	ND	ND	ND
Québec	123 (49,6)	121 (48,8)	244 (49,2)	ND	ND	ND
Ethnicité, n (%)						
Canadienne-française	207 (83,5)	210 (84,7)	417 (84,1)	ND	ND	ND
Autre	41 (16,5)	38 (15,3)	79 (15,9)	ND	ND	ND
Antécédents de santé, n (%)						
A eu ses premières règles	233 (94,0)	239 (96,4)	472 (95,2)	149 (100)	141 (100)	290 (100)
Utilise de la contraception hormonale	44 (17,7)	51 (20,6)	95 (19,2)	132 (88,6)	118 (83,7)	250 (86,2)
A fumé (au moins 1 fois)	26 (10,5)	24 (9,7)	50 (10,1)	51 (34,2)	53 (37,6)	104 (35,9)
Santé sexuelle, n (%)						
A eu des contacts sexuels	43 (17,3)	46 (18,6)	89 (17,9)	126 (84,6)	118 (83,7)	244 (84,2)
A eu une ITS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (11,1)	12 (10,2)	26 (10,7)

Abréviations : ITS, infection transmissible sexuellement; ND, non disponible.

^a Questionnaire à l'an 5 rempli par 96 % (n = 277/290) des participantes ayant fourni un prélèvement sanguin.

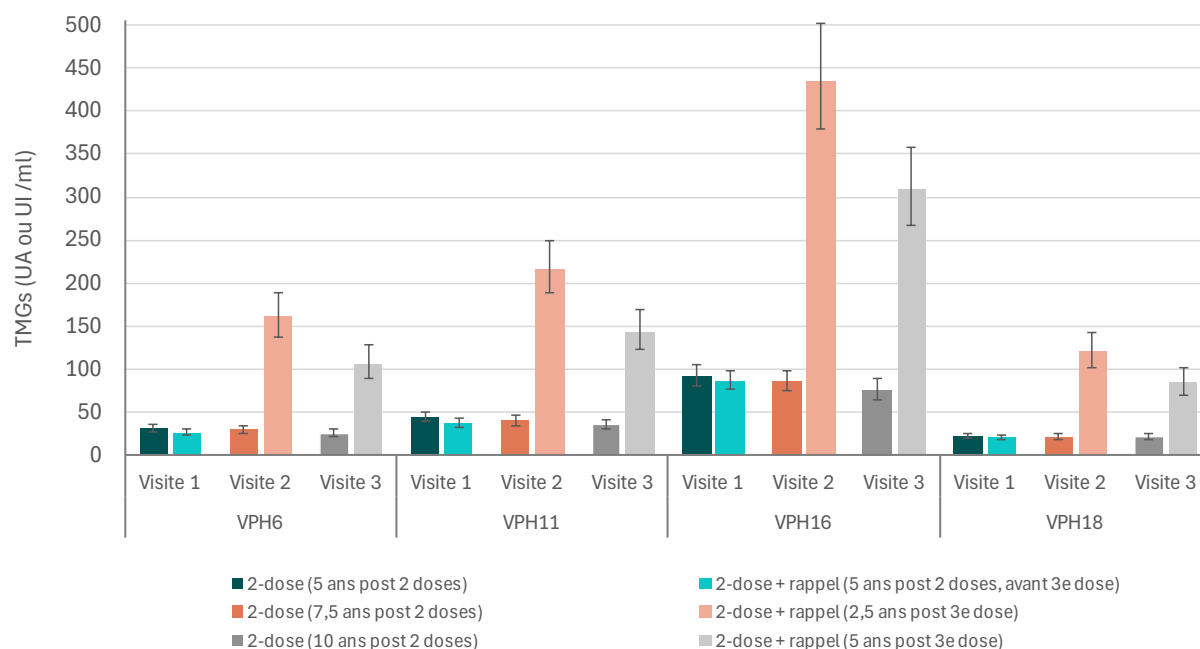
Tableau 8 **Séropositivité et titres moyens géométriques (TMGs) des anticorps vaccinaux et non vaccinaux prélevés aux trois visites à 5, 7,5 et 10 ans après l'administration de la 1^{re} dose chez les participantes**

Temps depuis la 1 ^{re} dose	2 doses (0, 6 mois)			2 doses + dose de rappel (0, 6, 60 mois)		
	% séropositivité	TMGs	IC à 95 %	% séropositivité	TMGs	IC à 95 %
	n = 129			n = 128		
Génotypes vaccinaux						
VPH 6						
5 ans	100	35,9	29,8 -43,1	100	26,8	22,0 -32,7
7,5 ans	100	30,3	25,3 -36,3	100	162,2	133,2 -197,4
10 ans	100	26,3	22,0 -31,5	100	107,6	88,5 -130,7
VPH 11						
5 ans	100	48,2	40,7 -57,0	100	37,8	31,8 -45,1
7,5 ans	100	41,5	35,0 -49,2	100	226,0	189,6 -269,3
10 ans	100	35,4	29,9 -42,0	100	145,4	122,8 -172,2
VPH 16						
5 ans	100	99,7	84,6 -117,4	100	85,5	71,5 -102,3
7,5 ans	100	84,9	72,1 -99,9	100	470,0	399,8 -552,5
10 ans	100	77,7	65,8 -91,9	100	310,9	264,9 -365,0
VPH 18						
5 ans	99,2	24,9	20,9 -29,7	95,3	21,3	17,7 -25,6
7,5 ans	93,8	21,5	17,9 -25,8	99,2	120,1	97,9 -147,2
10 ans	94,6	21,6	17,5 -26,6	99,2	82,2	67,4 -100,3
Génotypes non vaccinaux						
VPH 31						
5 ans	71,3	5,4	4,6 -6,4	60,2	4,8	4,1 -5,6
7,5 ans	67,4	5,4	4,6 -6,4	96,1	21,2	17,8 -25,4
10 ans	70,5	6,1	5,1 -7,2	93,8	15,3	12,9 -18,0
VPH 33						
5 ans	17,8	2,6	2,3 -3,0	16,4	2,4	2,1 -2,7
7,5 ans	17,8	2,6	2,2 -2,9	57,8	7,6	6,2 -9,4
10 ans	21,7	3,1	2,6 -3,7	47,7	5,7	4,6 -6,9
VPH 45						
5 ans	28,7	4,9	4,1 -5,8	20,3	4,2	3,6 -5,0
7,5 ans	24,8	4,3	3,6 -5,1	69,5	13,8	11,3 -17,0
10 ans	26,4	4,2	3,5 -5,0	55,5	9,6	8,0 -11,5
VPH 52						
5 ans	50,4	2,4	2,0 -2,9	49,2	2,4	2,0 -2,8
7,5 ans	48,1	2,3	1,9 -2,7	92,2	9,0	7,5 -10,8
10 ans	56,6	3,1	2,5 -3,8	88,3	6,7	5,6 -8,1
VPH 58						
5 ans	19,4	3,3	2,8 -3,8	20,3	3,0	2,6 -3,6
7,5 ans	21,7	3,2	2,7 -3,8	60,9	9,9	8,1 -12,2
10 ans	29,5	4,0	3,3 -4,9	53,1	8,1	6,6 -9,9

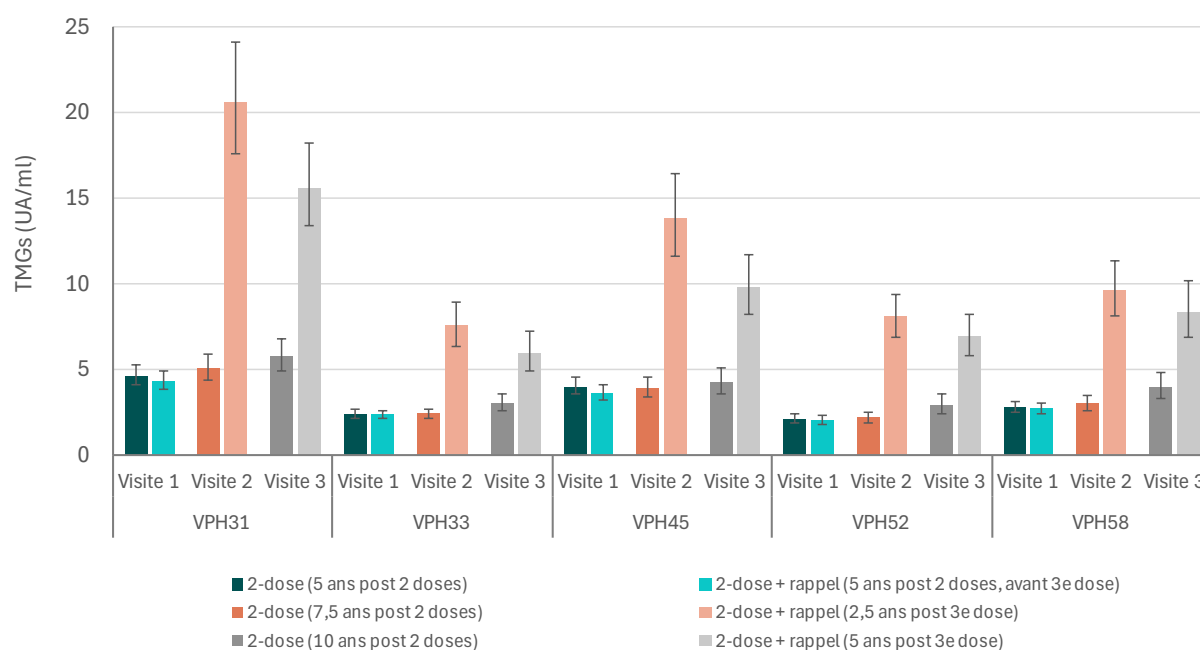
Note : L'échantillon de sang prélevé au moment du recrutement (5 ans après la première dose) a été réalisé avant l'administration de la dose de rappel. Titres d'anticorps supérieurs aux limites du laboratoire (VPH 6 0,7 UA/ml; VPH 11 0,8 UA/ml; VPH 16 1,3 UI/ml; VPH 18 2,9 UI/ml; VPH 31 3,9 UA/ml; VPH 33 5,7 UA/ml; VPH 45 8,3 UA/ml; VPH 52 2,3 UA/ml; VPH 58 7,1 UA/ml) et non comparables d'un génotype de VPH à l'autre.

Figure 3 Titres moyens géométriques (TMGs) des anticorps vaccinaux (A) et non vaccinaux (B) 5, 7,5 et 10 ans après l'administration de la 1^{re} dose chez les participantes, prélevés aux trois visites

A.



B.



3.3.3 Ratio des TMGs aux anticorps anti-VPH

Les ratios des TMGs après 2 deux doses comparativement aux TMGs après l'administration d'une dose de rappel sont présentés dans le tableau 9. Comparativement aux participantes vaccinées avec deux doses, les TMGs des anticorps pour les quatre géotypes vaccinaux (6, 11, 16 et 18) chez les participantes vaccinées avec une dose de rappel étaient plus élevés 2,5 que 5 ans après l'administration de la 3^e dose (7,5 et 10 ans après la 1^{re} dose). Le ratio entre les TMGs du groupe 2-dose et les TMGs du groupe 2-dose + dose de rappel variait de 0,18 à 0,19 (2,5 ans après) et de 0,24 à 0,26 (5 ans après) pour les anticorps des VPH vaccinaux (tableau 9). Le ratio des TMGs pour les anticorps des géotypes non vaccinaux sont présentés au tableau 9.

Tableau 9 Ratio entre les titres moyens géométriques (TMGs) des anticorps vaccinaux et non vaccinaux dans les deux groupes à l'étude (2-dose/2-dose + dose de rappel)

	Visite 2,5 ans		Visite 5 ans	
	Ratio TMGs	IC à 95 %	Ratio TMGs	IC à 95 %
<i>Géotypes vaccinaux</i>				
VPH 6	0,19	0,14-0,24	0,24	0,19-0,32
VPH 11	0,18	0,14-0,23	0,24	0,19-0,31
VPH 16	0,18	0,14-0,23	0,25	0,20-0,31
VPH 18	0,18	0,14-0,24	0,26	0,20-0,35
<i>Géotypes non vaccinaux</i>				
VPH 31	0,25	0,20-0,32	0,40	0,32-0,51
VPH 33	0,33	0,26-0,43	0,54	0,42-0,71
VPH 45	0,31	0,24-0,40	0,44	0,34-0,57
VPH 52	0,25	0,20-0,33	0,46	0,35-0,61
VPH 58	0,33	0,25-0,42	0,50	0,37-0,66

3.4 Comparaison des infections persistantes aux VPH 16 ou 18 chez les participantes à celles de données historiques

Considérant le très faible nombre d'infections persistantes obtenues, soit une infection persistante et cinq infections au dernier prélèvement reçu ne permettant pas de statuer sur la persistance de l'infection, les analyses de comparaisons prévues avec des cohortes antérieures non vaccinées n'ont pas été réalisées. Par contre, les taux d'incidence des infections VPH 16/18 sont présentés aux tableaux 10 et 11. Ces taux ont été estimés pour l'ensemble du suivi (tableau 10) et à partir du 18^e anniversaire des participantes jusqu'à la fin du suivi (tableau 11). Cette dernière analyse facilitait la comparaison des résultats de la présente étude à ceux publiés par Richardson *et al.* (74). Dans cette étude réalisée à Montréal chez de jeunes femmes (âge médian : 21 ans) non vaccinées, l'incidence (par 1 000 femmes-mois) du VPH 16 était de 5,2 (IC95 % : 4,0-6,7), tandis que celle du VPH 18 était de 1,9 (IC95 % : 1,2-2,8). Ces incidences sont 22 à 65 fois plus élevées que celles estimées dans le cadre de notre étude réalisée chez de filles vaccinées avec deux ou trois doses de VPH-4.

Par ailleurs, dans l'étude de Basu *et al.* réalisée en Inde, deux infections persistantes aux VPH 16 ou 18 ont été observées sur un suivi médian de 10 ans parmi des filles âgées de 15 à 18 ans, dont un cas (0,07 %) ayant été vacciné avec deux doses (0, 6 mois) de VPH-4 (n = 1 452) et l'autre cas (0,07 %) avec trois doses (0, 2, 6 mois) (n = 1460) (49). Parmi les femmes non vaccinées (âgées de 18 à 23 ans) 32 (2,5 %) avaient des infections persistantes aux VPH 16/18. Lors du suivi, 59 (2,72 %) et 59 aussi (2,92 %) infections incidentes aux VPH 16/18 ont été détectées chez celles vaccinées avec deux doses et trois doses, respectivement, alors que 138 (9,3 %) infections incidentes ont été détectées dans le groupe non vacciné. Une autre étude, réalisée en Norvège par Enerly *et al.*, a comparé la prévalence des génotypes de VPH vaccinaux chez les filles âgées de 18 à 20 ans vaccinées par rapport aux filles non vaccinées de la première cohorte de naissance admissible (filles de 12 ans) à la vaccination en milieu scolaire (75). La prévalence des génotypes vaccinaux (6/11/16/18) dans le groupe non vacciné était de 6,8 %, alors qu'il était faible dans le groupe vacciné (0,4 %). Grâce à la vaccination, de nombreuses infections incidentes et persistantes ont été évitées.

Tableau 10 Taux d'incidence des infections VPH 16/18 pendant toute la durée du suivi

Génotype de VPH	Groupe	Cas (incidentes ou persistantes)	Femmes — temps de suivi (mois)	Taux d'incidence (par 100 000 femmes-mois) (IC95 %)
VPH 16	2-dose	10	114 368	8,7 (4,4-15,5)
	2-dose + dose de rappel	16	114 716	13,9 (8,2-22,1)
	Total	26	229 084	11,3 (7,5-16,3)
VPH 18	2-dose	1	114 460	0,9 (0,05-4,3)
	2-dose + dose de rappel	3	114 896	2,6 (0,6-7,1)
	Total	4	229 356	1,7 (0,5-4,2)
VPH 16 persistant et de durée indéterminée ^a	2-dose	3	114 484	2,6 (0,6-7,1)
	2-dose + dose de rappel	3	114 932	2,6 (0,6-7,1)
	Total	6	229 416	2,6 (1,0-5,4)
VPH 16 et de durée indéterminée ^b	2-dose	3	114 484	2,6 (0,6-7,1)
	2-dose + dose de rappel	2	114 944	1,7 (0,3-5,7)
	Total	5	229 428	2,2 (0,8-4,8)

^a L'infection persistante et les 5 prélèvements positifs au dernier prélèvement ont été inclus dans le calcul.

^b Seulement les 5 prélèvements positifs au dernier prélèvement reçu ont été inclus dans le calcul.

Tableau 11 Taux d'incidence des infections VPH 16/18 pendant la durée du suivi à partir du 18^e anniversaire des participantes

Génotype de VPH	Groupe	Cas (incidents ou persistants)	Femmes — temps de suivi (mois)	Taux d'incidence (par 100 000 femmes-mois) (IC95 %)
VPH 16	2-dose	10	51 150	19,5 (9,9-34,8)
	2-dose + dose de rappel	14	51 403	27,2 (15,5-44,6)
	Total	24	102 553	23,4 (15,3-34,3)
VPH 18	2-dose	1	51 242	1,9 (0,1-9,6)
	2-dose + dose de rappel	2	51 578	3,8 (0,6-12,8)
	Total	3	102 820	2,9 (0,7-7,9)
VPH 16 persistant et de durée indéterminée ^a	2-dose	3	51 266	5,8 (1,5-15,9)
	2-dose + dose de rappel	2	51 613	3,8 (0,6-12,8)
	Total	5	102 879	4,8 (1,8-10,8)
VPH 16 et de durée indéterminée ^b	2-dose	3	51 266	5,8 (1,5-15,9)
	2-dose + dose de rappel	1	51 625	1,9 (0,1-9,5)
	Total	4	102 891	3,8 (1,2-9,3)

^a L'infection persistante et les échantillons positifs au dernier prélèvement ont été inclus dans le calcul.

^b Seulement les échantillons positifs au dernier prélèvement reçu ont été inclus dans le calcul.

3.5 Condylomes autorapportés

Parmi les 3 356 filles recrutées, huit filles (0,2 %), soit quatre dans chaque groupe d'étude, ont déclaré avoir déjà eu des condylomes au moment du recrutement. Selon les questionnaires de suivi remplis par les participantes, 27 (0,8 %) ont déclaré avoir eu des condylomes au moins une fois durant le suivi. Parmi celles-ci, 10 (37 %) étaient dans le groupe ayant reçu une dose de rappel du VPH-4, tandis que 17 (63 %) n'avaient pas reçu de dose supplémentaire. Nous pourrions être tentés de penser qu'une différence existe entre les deux groupes avec l'information obtenue des questionnaires. Chez les filles ayant déclaré avoir eu des condylomes au recrutement ou durant le suivi, aucune infection par les VPH de génotype 6 ou 11 n'a été détectée au cours de l'étude. Comme 90 % des condylomes sont causés par les génotypes 6 et 11 (76), il y a lieu de s'interroger sur la valeur de la réponse fournie par les participants à cette question (les participantes pourraient-elles avoir confondu les condylomes avec l'herpès génital?). En effet, comme nous avons accès à l'issue biologique (infections aux VPH 6 et 11), et que cette mesure ne diffère pas entre les groupes, c'est très rassurant.

4 DISCUSSION

Au Québec, le programme de vaccination contre les VPH en milieu scolaire lancé en 2008 consistait à administrer deux doses du vaccin VPH-4 en 4^e année du primaire et une 3^e dose en troisième secondaire, si nécessaire. L'étude ICI-VPH, lancée en 2013, avait comme objectif principal d'évaluer si un calendrier vaccinal de deux doses (administrées à 0, 6 mois) du vaccin VPH-4 est non inférieur à un calendrier allongé de trois doses (administrées à 0, 6, 60 mois) du même vaccin pour la prévention des infections persistantes par un VPH de génotype 16 ou un VPH de génotype 18, jusqu'à 10 ans après l'administration de la première dose.

Puisque l'histoire naturelle de l'infection par les VPH menant à des lésions précancéreuses et cancéreuses est particulièrement longue, l'infection persistante a été reconnue comme un bon indicateur pour estimer l'efficacité vaccinale et obtenir des résultats à court et moyen terme (63, 64, 77).

4.1 Infections aux VPH et infections persistantes

Dans cette cohorte composée de plus de 3 000 jeunes femmes vaccinées à la préadolescence dans le cadre du programme de vaccination scolaire québécois (en 4^e année du primaire), très peu d'infections aux VPH vaccinaux (6/11/16/18) ont été détectées au recrutement (3^e secondaire) et lors des années de suivi, illustrant une efficacité durable de la vaccination contre les VPH jusqu'à au moins 13 ans. En effet, au cours du suivi, très peu de participantes ont eu une infection incidente de génotypes VPH 16 ou 18 ($n = 28$), une infection persistante mais de courte durée au génotype VPH 16 et cinq infections aux génotypes VPH 16 ou 18 au dernier prélèvement reçu (ne permettant pas de statuer sur le caractère persistant de ces infections) ont été détectées. Le très faible nombre d'infections persistantes n'a pas permis de réaliser les analyses statistiques prévues pour l'évaluation de l'impact d'une dose de rappel sur les infections persistantes aux VPH 16 ou 18, mais témoigne de l'immense succès du programme de vaccination québécois.

Il est important de souligner que la quasi-absence d'infections aux VPH 16 ou 18 ne peut s'expliquer par l'incapacité de détecter les génotypes vaccinaux. En effet, près de 40 % des participantes ont obtenu au moins un résultat VPH positif (tous génotypes) au cours du suivi, ce qui témoigne à la fois de contacts sexuels parmi les participantes et de la circulation des autres génotypes de VPH. À noter que les génotypes 16 et 18 (quasi éliminés) sont responsables de la majorité des cancers associés aux VPH. Les autres génotypes VPH-HR peuvent également être responsables de cancers, mais plusieurs n'ont pas le même potentiel oncogène que le génotype 16 (78).

La faible incidence des infections aux VPH 16/18 (géotypes vaccinaux) retrouvée dans la présente étude se rapproche de celle observée dans d'autres études, mais non randomisées, réalisées auprès de jeunes femmes vaccinées (49, 75). Par exemple, l'étude indienne, décrite précédemment, a montré une incidence très faible (0,1 %) et similaire à la nôtre des infections persistantes aux VPH 16 et 18 jusqu'à 10 ans de suivi après l'administration d'une, deux ou trois doses de vaccin VPH-4 administrées à des femmes âgées de 10 à 18 ans (49).

Par ailleurs, les études réalisées avant la mise en place des programmes de vaccination auprès de jeunes filles du même groupe d'âge montraient des taux d'incidence des infections aux VPH de l'ordre de cinq et deux par 1 000 participantes-mois pour les géotypes 16 et 18, respectivement, comme l'étude réalisée à Montréal au début des années 2000 (74). Ces incidences étaient de 20 à 60 fois plus élevées que celles estimées dans le cadre de la présente étude réalisée chez de jeunes filles vaccinées avant le début de l'activité sexuelle, montrant l'impact majeur de la vaccination.

4.2 Immunogénicité de deux doses de vaccin et d'une dose de rappel

Les résultats parmi les participantes ayant également fourni des prélèvements sanguins indiquent une persistance des anticorps 10 ans après l'administration de deux doses du vaccin VPH-4, tel qu'observé également dans le volet immunogénicité de l'étude indienne (48). Une dose de rappel est très immunogène lorsqu'administrée plusieurs années (5 ans) après la primo-vaccination avec deux doses de vaccins. En effet, la dose de rappel a entraîné de fortes réponses anamnestiques, avec des augmentations des titres d'anticorps vaccinaux, indiquant la présence d'une mémoire immunitaire. Comparativement au groupe 2-doses, les titres d'anticorps aux géotypes du vaccin VPH-4 étaient plus élevés après l'administration d'une dose de rappel, mais la différence était moins prononcée 5 ans après la dose de rappel que 2,5 ans après celle-ci.

L'impact clinique des niveaux d'anticorps n'est pas connu. Le très faible nombre d'infections persistantes associées aux géotypes vaccinaux, et ce, dans les deux groupes à l'étude, ainsi que les études montrant l'efficacité d'une seule dose de vaccin (49, 79, 80), illustre l'excellente protection clinique conférée par la vaccination contre les VPH, même lorsque les niveaux d'anticorps mesurés sont bas (81).

4.3 Forces de l'étude

Les principales forces de l'étude ICI-VPH comprennent le devis d'étude (essai clinique de non-infériorité), la répartition aléatoire des participantes (caractéristiques des participantes similaires entre les deux groupes, réduisant les biais de confusion potentiels), la grande taille de l'échantillon ($n = 3\,356$) recruté dans trois régions du Québec, dont les deux plus grandes (Montréal et Québec), et l'engagement élevé des participantes (93 % ayant retourné tous les prélèvements reçus ou ayant trois échantillons manquants ou moins sur l'ensemble du suivi). De plus, le fait que les participantes aient été vaccinées à l'âge de 9-10 ans, soit 5 ans avant leur

recrutement, dans le cadre du programme de vaccination scolaire en 4^e année du primaire permet d'évaluer l'impact de la vaccination dans le contexte réel. Les participantes ont reçu leurs deux premières doses de vaccin, lorsque l'exposition aux VPH est considérée comme étant très faible, voire nulle. Cela élimine quasiment tout impact potentiel d'une infection naturelle prévacinale sur la protection induite par la vaccination.

Par ailleurs, la longue durée du suivi (jusqu'à 13 ans après la primo-vaccination, la plus longue rapportée sur un calendrier comportant moins que trois doses, à notre connaissance) englobe la période de l'adolescence durant laquelle le risque d'exposition aux VPH est élevé en raison des premiers rapports sexuels et, dans de nombreux cas, de la multiplicité des partenaires sexuels (82). En effet, au recrutement, soit à l'âge moyen de 15 ans, 16 % des participantes rapportaient avoir déjà eu des contacts sexuels. Au cours de l'étude, soit jusqu'à une possibilité de 8 ans de suivi, 83 % des participantes ont rapporté avoir eu des contacts sexuels au moins une fois. L'augmentation de la détection des génotypes de VPH non vaccinaux qui suit l'augmentation de l'âge et de l'activité sexuelle rapportée par les participantes témoigne de l'association entre la présence de VPH (non vaccinaux) et l'activité sexuelle, telle que rapportée par d'autres études (83–85). De plus, cette étude a utilisé des méthodes moléculaires validées. Les autoprélèvements sont des spécimens adéquats pour le génotypage élargi des VPH (86).

4.4 Limites de l'étude

Cette étude présente aussi des limites. Premièrement, seulement un quart des parents contactés ont accepté d'évaluer la possibilité de participer à l'essai clinique pour leur fille. Quoique ceci n'ait aucun effet sur la validité interne en raison de la répartition aléatoire aux groupes à l'étude et que les caractéristiques des participantes étaient similaires au recrutement et tout au long du suivi, on peut s'interroger sur une répercussion potentielle au niveau de la validité externe. Plusieurs caractéristiques et de santé sexuelle des participantes (tableaux 1 et 2) témoignent que le groupe à l'étude représente bien la population des jeunes filles du Québec (82). Comme pour beaucoup d'études, il a été difficile d'inclure un nombre important de participantes provenant de groupes socioculturels non majoritaires, et ce, malgré des procédures ayant amené un contact par lettre ou par téléphone avec toutes les filles éligibles (par l'intermédiaire des données exhaustives de la RAMQ). Par ailleurs, les études multicentriques ayant recruté des participantes dans différentes régions du monde n'ont montré aucune différence d'efficacité vaccinale entre les différentes ethnies ni de mécanisme biologique pouvant laisser croire à un effet différent de la vaccination en fonction de caractéristiques culturelles ou sociodémographiques (13–15, 54, 56, 87).

Deuxièmement, l'essai clinique a été partiellement réalisé en insu puisque les participantes randomisées dans le groupe 2-doses n'ont pas reçu de placebo. Compte tenu des inconvénients possibles comme la génération inutile de réactions indésirables (ex. douleur au site d'injection), des coûts et des besoins en ressources associés à l'administration d'un placebo, cela a été considéré comme éthiquement et scientifiquement inacceptable, particulièrement dans une juridiction dotée d'un programme public de vaccination contre les VPH bien implanté.

Cependant, pour minimiser les biais potentiels sur l'objectif principal de l'étude (infection persistante), toutes les analyses de laboratoire (détection des VPH et sérologie) ont été réalisées en aveugle.

Troisièmement, l'ensemble des participantes à l'étude ont reçu le vaccin VPH-4, qui a été remplacé par le vaccin VPH-9 au Québec (2016) et dans plusieurs juridictions au cours de la présente étude. Cela dit, il existe une grande comparabilité entre les vaccins VPH-4 et VPH-9 puisqu'ils sont tous deux fabriqués par la même compagnie (Merck), selon le même procédé et utilisant le même adjuvant (13, 14). De plus, ceux-ci protègent contre quatre génotypes de VPH communs aux deux vaccins, soit les VPH de génotype 6, 11, 16, 18, représentant les principaux génotypes responsables des cancers associés aux VPH et aux condylomes. Les résultats obtenus avec le vaccin VPH-4 sont donc très utiles à la compréhension du fonctionnement du vaccin VPH-9 et permettent d'avoir une longueur d'avance pour évaluer leur durée d'efficacité sachant que le vaccin VPH-4 est utilisé depuis plus longtemps.

Quatrièmement, considérant qu'une seule infection persistante par les VPH 16 et 18 a été identifiée, l'analyse initialement prévue était impossible à compléter et nous présentons des analyses de nature descriptive. Malgré cette limite, il s'agit d'une excellente nouvelle pour les programmes de santé publique et les impacts attendus sur la santé de la population québécoise.

Cinquièmement, la pandémie de COVID-19 a entraîné un arrêt complet de 6 mois de l'étude durant lequel aucune trousse d'autoprélèvement n'a été envoyée aux participantes. Outre cet arrêt non prévu, près du tiers des participantes n'ont pas retourné tous les échantillons prévus, mais la grande majorité (70 %) en a manqué seulement un ou deux.

Finalement, cinq filles réparties dans le groupe 2-dose et quatre réparties dans le groupe 2-dose + dose de rappel ont mentionné lors des questionnaires de suivi avoir reçu au moins une dose supplémentaire de vaccin contre les VPH au cours de l'étude. Ces participantes n'ont cependant pas été exclues des analyses principales, comme elles étaient peu nombreuses et représentatives des situations pouvant survenir dans le contexte réel des programmes de vaccination. Pour les mêmes raisons, les quelques participantes qui ont rapporté être devenues immunodéprimées en cours d'étude (1,9 %) ont également été conservées dans les analyses.

5 CONCLUSION

Deux doses du vaccin quadivalent administrées à 6 mois d'intervalle chez les filles procurent une protection quasi complète contre les infections persistantes par les VPH 16/18 jusqu'à 13 ans après la première dose, suggérant qu'une troisième dose, administrée 5 ans après les deux premières, n'apporterait pas de bénéfice supplémentaire. Par ailleurs, depuis la réalisation de cette étude, les données d'autres projets de recherche indiquent qu'une seule dose de vaccin procure une très bonne protection (34, 49, 79, 80). La vaccination contre les VPH constitue une intervention préventive d'une efficacité exceptionnelle.

6 RÉFÉRENCES

1. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasseri S. Human papilloma virus : a review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 22 mai 2021;35(1):499-514.
2. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 25 mai 2010;401(1):70-9.
3. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, *et al*. A review of human carcinogens - part B : biological agents. *Lancet Oncol*. Avr. 2009;10(4):321-2.
4. World Health Organization. Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l'OMS (mise à jour de 2022) [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2022. Disponible : <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
5. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J *et al*. Human papillomavirus vaccination : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 29 août 2014;63(RR-05):1-30.
6. Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, Morelli V, Schillie S, Dana P. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases [Internet]. 14^e éd. Washington, D.C.: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. 357 p. Disponible : <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/index.html>
7. Hawkins MG, Winder DM, Ball SL, Vaughan K, Sonnex C, Stanley MA *et al*. Detection of specific HPV subtypes responsible for the pathogenesis of condylomata acuminata. *Virol J*. 1^{er} mai 2013;10:137.
8. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 12 févr. 1998;338(7):423-8.
9. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U, Wheeler CM, Skinner SR, Lehtinen M *et al*. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity : analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis*. 30 oct. 2014;14:551.
10. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2 mars 2011;103(5):368-83.
11. Comité sur l'immunisation du Québec, Comité scientifique ad hoc VPH. La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2012 juill. p. 148. Report No.: 1518.
12. Public Health Agency of Canada. Gouvernement du Canada. 2007. Vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : Guide canadien d'immunisation. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-9-vaccin-contre-virus-papillome-humain.html>

13. Merck Canada Inc. GARDASIL® - Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine [Internet]. 2015.
Disponible : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00029689.PDF
14. Merck Canada Inc. GARDASIL® 9 - vaccin recombinant nonavalent contre le virus du papillome humain [Internet]. 2015. Disponible : https://www.merck.ca/fr/wp-content/uploads/sites/83/2021/07/GARDASIL_9-PM_F.pdf
15. GlaxoSmithKline Inc. CERVARIX - Vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain (recombinant, avec AS04 comme adjuvant) [Internet]. 2010.
Disponible : <https://ca.gsk.com/media/6446/cervarix.pdf>
16. Gouvernement du Québec. Gouvernement du Québec. 2020. Programme de vaccination contre les infections par les virus du papillome humain (VPH) – Historique du programme. Disponible : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/programme-de-vaccination-contre-les-infections-par-les-vph/historique-du-programme>
17. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2018 avr. p. 20. Report No.: 2368.
Disponible : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf
18. St. Sauver JL, Rutten LJF, Ebbert JO, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobson RM. Younger age at initiation of the human papillomavirus (HPV) vaccination series is associated with higher rates of on-time completion. *Prev Med*. Août 2016;89:327-33.
19. Nicoli F, Mantelli B, Gallerani E, Telatin V, Squarzon L, Masiero S *et al*. Effects of the age of vaccination on the humoral responses to a human papillomavirus vaccine. *Npj Vaccines*. 15 mars 2022;7(1):37.
20. Comité sur l'immunisation du Québec. La vaccination des préadolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec : deux ou trois doses? [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2013 juill. p. 60. Report No.: 1683. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/1683>
21. Gouvernement du Québec. Vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) : information à l'intention des vaccinateurs [Internet]. 2022.
Disponible : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001243/>
22. Comité sur l'immunisation du Québec. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2007 oct. p. 76. Report No.: 714. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/714-prevvaccinationpapillomehumain.pdf>
23. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2022. ICI-VPH : impact of HPV immunisation schedules against HPV (ICI-VPH). Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02009800>

24. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S *et al.* Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 10 mai 2007;356(19):1928-43.
25. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Massé R, Trudeau G *et al.* Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J.* mars 2005;24(3):213.
26. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Trudeau G, Massé R *et al.* HBs Antibody kinetics five years after booster vaccination with Engerix B. Poster presentation présenté à; 2007 sept. 17; Mc Cormick Place, Chicago, Illinois.
27. 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.
28. Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on Tuesday 11 and Wednesday 12 February 2014 [Internet]. Disponible : <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>
29. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M *et al.* Immunogenicity of 2 Doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women : a randomized clinical trial. *JAMA.* 1^{er} mai 2013;309(17):1793.
30. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination [Internet]. 2022. Disponible : [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-background-document--report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-background-document--report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1)
31. Mitchell KR, Erio T, Whitworth HS, Marwerwe G, Chagalucha J, Baisley K *et al.* Does the number of doses matter? A qualitative study of HPV vaccination acceptability nested in a dose reduction trial in Tanzania. *Tumour Virus Res.* Déc. 2021;12:200217.
32. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis sur la vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) [Internet]. 2015. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2009>
33. 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. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3063-reprise-vaccination-milieu-scolaire-covid19.pdf>
34. Comité sur l'immunisation du Québec. Calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain pour les personnes âgées de 20 ans et moins au Québec [Internet]. Institut national de santé publique du Québec; 2024. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2024-06/3495-calendrier-vaccination-virus-papillome-humain-20-ans-moins.pdf>

35. LaMontagne DS, Thiem VD, Huong VM, Tang Y, Neuzil KM. Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine among girls 11 to 13 years of age vaccinated using alternative dosing schedules : results 29 to 32 months after third dose. *J Infect Dis.* 15 oct. 2013;208(8):1325-34.
36. Mahmud SM, Kliwer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol.* 10 févr. 2014;32(5):438-43.
37. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly Decreased risk of genital warts after vaccination against Human Papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis.* 1^{er} oct. 2013;57(7):929-34.
38. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 4 mars 2014;348(mar04 2):g1458-g1458.
39. Markowitz LE, Drolet M, Lewis RM, Lemieux-Mellouki P, Pérez N, Jit M *et al.* Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses : updated systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine.* sept 2022;40(37):5413-32.
40. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine.* Août 2018;36(32):4806-15.
41. Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule : Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Res.* Déc. 2015;1:59-73.
42. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S *et al.* Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting : a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health.* oct 2018;2(10):707-14.
43. Dehlendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A *et al.* Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine.* oct 2018;36(43):6373-8.
44. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 20 mars 2019;ciz239.
45. Brotherton JML, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL *et al.* Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three? : A national cohort analysis. *Papillomavirus Res.* Déc. 2019;8:100177.

46. 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.* 1^{er} janv. 2016;17(1):67-77.
47. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmy 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, Part A):4783-91.
48. 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.
49. 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.
50. Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, De Serres G, Crajden M, Ouakki M *et al.* The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. *Hum Vaccines Immunother.* 4 mars 2015;11(3):732-8.
51. Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, De Serres G, Couillard M, Kraiden M *et al.* Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9–10 year-old girls according to 0–6 month schedule. *Hum Vaccines Immunother.* Août 2014;10(8):2438-45.
52. 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 Vaccines Immunother.* Févr. 2019;15(2):503-7.
53. Ogilvie G, Sauvageau C, Dionne M, McNeil S, Kraiden M, Money D *et al.* Immunogenicity of 2 vs 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Aged 9 to 13 Years After 60 Months. *JAMA.* 25 avr. 2017;317(16):1687.
54. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, Chow SN, Apter D *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet.* 25 juill. 2009;374(9686):301-14.
55. Steben M for the Quadrivalent HPV Vaccine Efficacy Trial Team. Analysis of quadrivalent HPV vaccine efficacy against HPV 16/18 persistent infection in both men and women. Abstract présenté à; 2011 mai; Lisbon.
56. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 10 mai 2007;356(19):1915-27.

57. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women : a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 1^{er} mai 2005;6(5):271-8.
58. Medeiros LR, Rosa DD, Rosa MID, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1^{er} oct. 2009;19(7). Disponible : <https://ijgc.bmj.com/content/19/7/1166-1176>
59. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW, CONSORT Group for the. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials An Extension of the CONSORT Statement. *JAMA.* 8 mars 2006;295(10):1152-60.
60. Dobson S, Krajden M, Marra F, Miller D, Money D, Naus M *et al.* A Controlled Trial to Assess the Immunogenicity of a Proposed Paediatric Dosing Schedule of Human Papillomavirus Vaccine. Vancouver: Government of BC; 2008 p. 46.
61. Ogilvie G, Dobson S, Krajden M, Money D, Dawar M, Naus M *et al.* QUEST : quadrivalent HPV vaccine evaluation study. Vancouver: BC Centre for Disease Control; 2012 p. 27.
62. Donken R, de Melker HE, Rots NY, Berbers G, Knol MJ. Comparing vaccines : a systematic review of the use of the non-inferiority margin in vaccine trials. *Vaccine.* mars 2015;33(12):1426-32.
63. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine.* 16 déc. 2004;23(5):569-78.
64. Wacholder S. Chapter 18 : statistical issues in the design and analysis of studies of human papillomavirus and cervical neoplasia. *JNCI Monogr.* 1^{er} juin 2003;2003(31):125-30.
65. Coutlée F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P *et al.* Enhanced detection and typing of Human Papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGMV Primers and the linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* Juin 2006;44(6):1998-2006.
66. Coutlée F, de Pokomandy A, Burchell AN, El-Zein M, Mayrand M, Rodrigues-Coutlée S *et al.* Human papillomavirus genotype concordance between Anyplex II HPV28 and linear array HPV genotyping test in anogenital samples. *J Med Virol.* juin 2022;94(6):2824-32.
67. Legault V, Burchell A, Goggin P, Nicolau B, Brassard P, Guenoun J *et al.* Generic microtiter plate assay for triaging clinical specimens prior to genotyping of Human Papillomavirus DNA via consensus PCR. *J Clin Microbiol.* Nov. 2011;49(11):3977-9.
68. Aho J, Kornegay JR, Healey S, Roger M, Dion F, Gaudreault D *et al.* Evaluation of a convenient enzyme immunoassay to assess the quality of genital specimens submitted for the detection of human papillomavirus DNA by consensus PCR. *J Clin Virol.* 1^{er} févr. 2004;29(2):127-33.
69. Seegene Inc. Anyplex™ II HPV28 Detection [Internet]. 2023. Disponible : https://www.seegene.com/assays/anyplex2_hpv28_detection

70. Coutlée F, Rouleau D, Ghattas G, Hankins C, Vézina S, Coté P *et al.* Confirmatory real-time PCR assay for Human Papillomavirus (HPV) type 52 infection in anogenital specimens screened for HPV infection with the linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* Nov. 2007;45(11):3821-3.
71. International Agency for Research on Cancer. Cervical Cancer Screening [Internet]. Lyon, France; 2022. 456 p. (IARC handbooks of cancer prevention; vol. 18). Disponible : <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervical-Cancer-Screening-2022>
72. 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.* 1^{er} févr. 2015;417:107-14.
73. Panicker G, Rajbhandari I, Pathak HN, Brady AM, Unger ER. Multiplex immunoassay to measure antibody response to nine HPV vaccine types. *J Immunol Methods.* Nov. 2021;498:113136.
74. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, *et al.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Juin 2003;12(6):485-90.
75. Enerly E, Flintorp R, Christiansen IK, Campbell S, Hansen M, Myklebust TÅ *et al.* An observational study comparing HPV prevalence and type distribution between HPV-vaccinated and -unvaccinated girls after introduction of school-based HPV vaccination in Norway. *Tornesello ML, éditeur. PLOS ONE.* 10 oct. 2019;14(10):e0223612.
76. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 - Anogenital Warts [Internet]. 2021. Disponible : <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/anogenital-warts.htm>
77. International Agency for Research on Cancer HPV Working Group. Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials [Internet]. Vol. 7. Lyon: IARC; 2014. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304971/>
78. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR *et al.* Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance : analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *Cameron DW, éditeur. PLoS ONE.* 19 nov. 2013;8(11):e79260.
79. 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.
80. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwangi G, Kreimer AR *et al.* Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens : a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine.* 5 févr. 2020;38(6):1302-14.
81. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine.* Août 2018;36(32):4768-73.

82. Camirand H, Conus F, Davison A, Dupont K, Gonzalez-Sicilia D, Joubert K *et al.* Enquête québécoise sur la santé de la population 2020-2021 [Internet]. Québec: Institut de la statistique du Québec; 2023 mai p. 328. Disponible : <https://statistique.quebec.ca/fr/fichier/enquete-quebecoise-sante-population-2020-2021.pdf>
83. Goggin P, Sauvageau C, Gilca V, Defay F, Lambert G, Mathieu-C. S *et al.* Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccines Immunother.* 13 déc. 2017;14(1):118-23.
84. Burchell AN, Rodrigues A, Moravan V, Tellier PP, Hanley J, Coutlée F *et al.* Determinants of prevalent Human Papillomavirus in recently formed heterosexual partnerships : a dyadic-level analysis. *J Infect Dis.* 15 sept. 2014;210(6):846-52.
85. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R *et al.* An Update on human Papilloma virus vaccines: history, types, protection, and efficacy. *Front Immunol.* 27 janv. 2022;12:805695.
86. Petignat P, Hankins C, Walmsley S, Money D, Provencher D, Pourreaux K *et al.* Self-sampling is associated with increased detection of Human Papillomavirus DNA in the genital tract of HIV-seropositive women. *Clin Infect Dis.* 15 août 2005;41(4):527-34.
87. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 30 juin 2007;369(9580):2161-70.

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

Auteurs et autrices

Chantal Sauvageau déclare être membre du Comité sur l'immunisation du Québec et du groupe de travail VPH du Comité consultatif national de l'immunisation.

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.

Marc Dionne déclare avoir reçu et recevoir du financement pour son équipe de recherche clinique au CHU de Québec en lien avec des essais cliniques de vaccins, entre autres pour les vaccins VPH, de Merck et de GSK.

Marie-Hélène Mayrand, Manale Ouakki, Iulia Gabriela Ionescu et Vladimir Gilca déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Révision

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.

Helen Trottier

Honoraires reçus de Merck Frost et de la Société internationale des papillomavirus (IPVS) pour présenter sur les VPH (conférencière invitée).

ANNEXE 2 GÉNOTYPES DE VPH POUVANT ÊTRE IDENTIFIÉS PAR LES TESTS DE GÉNOTYPAGE UTILISÉS DANS L'ÉTUDE ICI-VPH

Génotypes de VPH	Test de génotypage	
	Linear Array (Roche)	Anyplex II (Seegene)
<i>Haut risque</i>		
VPH 16	oui	oui
VPH 18	oui	oui
VPH 31	oui	oui
VPH 33	oui	oui
VPH 35	oui	oui
VPH 39	oui	oui
VPH 45	oui	oui
VPH 51	oui	oui
VPH 52	oui	oui
VPH 56	oui	oui
VPH 58	oui	oui
VPH 59	oui	oui
VPH 68	oui	oui
<i>Faible risque</i>		
VPH 6	oui	oui
VPH 11	oui	oui
VPH 26	oui	oui
VPH 34	oui	non
VPH 40	oui	oui
VPH 42	oui	oui
VPH 43	non	oui
VPH 44	oui	oui
VPH 53	oui	oui
VPH 54	oui	oui
VPH 61	oui	oui
VPH 62	oui	non
VPH 66	oui	oui
VPH 67	oui	non
VPH 69	oui	oui
VPH 70	oui	oui
VPH 71	oui	non
VPH 72	oui	non
VPH 73	oui	oui
VPH 81	oui	non
VPH 82	oui	oui
VPH 83	oui	non
VPH 84	oui	non
VPH 89	oui	non

Centre d'expertise et
de référence en santé publique

www.inspq.qc.ca

*Institut national
de santé publique*

Québec

