

Chantal Sauvageau^{1,2,3}, Iulia G. Ionescu³, Manale Ouakki³, Gitika Panicker⁴, Vladimir Gilca^{3*}, Elizabeth R. Unger^{4*}, Marie-Hélène Mayrand^{5,6}

¹ Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada; ² Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Canada; ³ Institut National de Santé Publique du Québec, Québec, Canada; ⁴ Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA; ⁵ Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada; ⁶ Département d'Obstétrique-gynécologie, Université de Montréal, Montréal, Canada; * Retraité(e)

CONTEXTE

- Les calendriers de vaccination à deux doses contre les virus du papillome humain (VPH) sont reconnus pour induire une forte réponse immunitaire, mais les données d'immunogénicité à long terme et l'effet d'une dose additionnelle administrée plusieurs années après la primovaccination demeurent limités.
- La compréhension de la dynamique des anticorps post-vaccination est essentielle étant donné l'évolution du programme québécois de vaccination contre les VPH offert en milieu scolaire (4^e année primaire).

OBJECTIFS

Cette analyse visait à évaluer la persistance (10 ans) des anticorps et l'impact d'une troisième dose (rappel) administrée 3 à 5 ans après les 2 doses initiales.

Plusieurs calendriers vaccinaux alternatifs et vaccins ont été comparés:

- Le vaccin quadrivalent-Gardasil (4vVPH ou G)
- Le vaccin bivalent-Cervarix (2vVPH ou C)

MÉTHODES

Population: filles vaccinées à 9-10 ans avec 2 doses (6 mois d'intervalle) de 4vVPH (2008-2010)

Devis d'étude: deux essais cliniques randomisés:

- Étude 0-6-42VPH: comparer deux calendriers à 3 doses (dose additionnelle de 4vVPH ou 2vVPH 42 mois post 1^{re} dose (groupes : 0G-6G-42G et 0G-6G-42C))
- Étude 0-6-60ICI-VPH: comparer un calendrier à 3 doses de 4vVPH (dose additionnelle 60 mois post 1^{re} dose (groupe 0G-6G-60G)) à un calendrier à 2 doses de 4vVPH (groupe 0G-6G)

Suivi (10 ans post 1^{re} dose):

- Un prélèvement sanguin
- Un questionnaire

Analyses:

- Immunogénicité pour VPH16 et VPH18:
 - Détection d'anticorps
 - Concentrations moyennes géométriques (CMG)
- Test multiplex IgG M9ELISA (CDC, USA): valeurs de limite inférieure de quantification (LLOQ) de 1,2 IU/ml (VPH16) et 0,4 IU/ml (VPH18)

RÉSULTATS

- Au total, 526 filles ont fourni un échantillon sanguin : 236 (étude 0-6-42VPH) et 290 (0-6-60ICI-VPH).
- Les caractéristiques des participantes des quatre groupes évalués issues des deux études étaient similaires (*tableaux 1 et 2*).

Tableau 1. Schéma de l'étude et caractéristiques des calendriers de vaccination

	Groupes d'étude			
	Étude 0-6-42VPH		Étude 0-6-60ICI-VPH	
Vaccins reçus	G-G-G n=119	G-G-C n=117	G-G-G n=141	G-G n=149
Calendriers de vaccination (mois)	0-6-42	0-6-42	0-6-60	0-6
Âge à la première dose (années)				
Moyenne (médiane)	9,6 (9,6)	9,6 (9,6)	9,5 (9,5)	9,6 (9,6)
Min - Max	9,0-10,3	9,1-10,2	9,1-10,1	9,1-10,1
Intervalle entre la première et la deuxième dose de vaccin (mois)				
Moyenne (médiane)	5,7 (5,7)	5,8 (5,7)	6,1 (6,0)	6,1 (6,0)
Min - Max	5,0-6,7	5,4-6,4	4,8-7,2	5,0-9,3
Âge à la dose additionnelle (années)				
Moyenne (médiane)	12,8 (12,7)	12,8 (12,8)	15,0 (15,0)	NA
Min - Max	12,2-13,4	12,2-13,4	14,2-15,7	NA
Intervalle entre la première dose de vaccin et le prélèvement sanguin à 10 ans (années)				
Moyenne (médiane)	10,2 (10,2)	10,2 (10,2)	10,3 (10,3)	10,3 (10,3)
Min - Max	10,2-10,6	10,2-10,5	9,7-10,4	10,2-10,4
Âge à la fin du suivi (10 ans après la vaccination initiale) (années)				
Moyenne (médiane)	19,9 (19,8)	19,9 (19,8)	20,0 (20,0)	20,1 (20,1)
Min - Max	19,2-20,5	19,3-20,6	19,3-20,7	19,4-21,0

Abréviations: G-G, Gardasil-Gardasil; G-G-C, Gardasil-Gardasil-Cervarix; G-G-G, Gardasil-Gardasil-Gardasil.

Tableau 2. Caractéristiques des participantes 10 ans après la primovaccination, telles que rapportées dans le questionnaire

Caractéristiques, n (%)	Étude 0-6-42VPH		Étude 0-6-60ICI-VPH	
	G-G-G (0, 6, 42 mois) n=115	G-G-C (0, 6, 42 mois) n=112	G-G-G (0, 6, 60 mois) n=136	G-G (0, 6 mois) n=141
Pays de naissance				
Canada	113 (98,3)	111 (99,1)	127 (93,4)	130 (92,2)
Historique de santé				
A eu ses menstruations*	115 (100,0)	112 (100,0)	136 (100,0)	141 (100,0)
Utilise une contraception hormonale	78 (67,8)	79 (70,5)	97 (71,3)	111 (78,7)
A déjà fumé (au moins une fois)	30 (26,1)	22 (19,6)	35 (25,7)	31 (22,0)
Santé sexuelle				
A déjà eu des relations sexuelles	85 (73,9)	79 (70,5)	100 (73,5)	110 (78,0)

Abréviations: G-G, Gardasil-Gardasil; G-G-C, Gardasil-Gardasil-Cervarix; G-G-G, Gardasil-Gardasil-Gardasil.
* Les participantes avaient déjà atteint la ménarche au début de l'étude ou pendant le suivi.
Note : Quatre, 5, 5 et 8 participantes n'ont pas complété le questionnaire de suivi à 10 ans dans les groupes 0G-6G-42G, 0G-6G-42C, 0G-6G-60G et 0G-6G, respectivement.

- Détection d'anticorps (*tableau 3*):
 - 100 % des participantes des quatre groupes présentaient des anticorps détectables (VPH16 et 18), 10 ans après la première dose.
- Concentrations moyennes géométriques (CMG)(*tableau 3*):
 - Les participantes ayant reçu une dose additionnelle (4vHPV ou 2vHPV) présentaient des CMG plus élevées (VPH16 et 18) que celles du groupe ayant reçu deux doses.
 - Les CMG étaient comparables peu importe le rappel reçu, à l'exception du VPH18, pour lequel la dose additionnelle de 2vHPV a induit des CMG plus élevées que celle de 4vHPV (signification clinique inconnue).

Tableau 3. Détection d'anticorps anti-VPH et concentrations moyennes géométriques (CMG) contre les VPH16 et VPH18 parmi les participantes 10 ans après la primovaccination

Groupes d'étude	VPH16		VPH18	
	Anticorps détectables* %	CMG (IC à 95%)	Anticorps détectables* %	CMG (IC à 95%)
Étude 0-6-42VPH				
Groupe G-G-G (0-6-42M; rappel 4vVPH); n=119	100,0	312,2 (270,2-360,9)	100,0	99,4 (80,2-123,1)
Groupe G-G-C (0-6-42M; rappel 2vVPH); n=117	100,0	340,4 (290,3-399,1)	100,0	157,5 (124,1-200,0)
Étude 0-6-60ICI-VPH				
Groupe G-G-G (0-6-60M; rappel 4vVPH); n=141	100,0	370,9 (319,5-430,5)	100,0	101,3 (84,3-121,8)
Groupe G-G (0-6M; sans rappel); n=149	100,0	91,5 (78,2-107,2)	100,0	25,6 (20,9-31,2)

Abréviations: G-G, Gardasil-Gardasil; G-G-C, Gardasil-Gardasil-Cervarix; G-G-G, Gardasil-Gardasil-Gardasil; CMG, concentrations moyennes géométriques; 2vVPH, bivalent (ou Cervarix); 4vVPH, quadrivalent (ou Gardasil).
* La limite inférieure de quantification (LLOQ) pour chaque type de VPH représente le seuil de détection des anticorps. Les valeurs LLOQ étaient : 1,2 UI/mL pour le VPH16 et 0,4 UI/mL pour le VPH18.

CONCLUSIONS

- Dix ans après la primovaccination, toutes les participantes (immunocompétentes) avaient des anticorps détectables, incluant celles n'ayant reçu aucune dose additionnelle (groupe 2-dose).
- Une dose additionnelle administrée 3 à 5 ans après la primovaccination apparait hautement immunogène et assure une immunité durable.
- Les résultats supportent l'immunogénicité à long terme de calendriers de vaccination alternatifs et mixtes.
- Dans le contexte de l'introduction d'un calendrier ne comportant qu'une seule dose de vaccin contre les VPH au Québec, les prochaines études devront évaluer la réponse immunitaire à long terme d'un tel calendrier chez les filles et les garçons.

Références:

Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, 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. 2015;11(3):732-738. doi:10.1080/21645515.2015.1011570: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25714044/>

CIQ, 2024. Calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain pour les personnes âgées de 20 ans et moins au Québec: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3495>