Synthèse technique des données actuelles publiées sur la vaccination à dose unique contre le PVH

Photo : PATH / Emmanuel Mugisha

Introduction

Les vaccins prophylactiques contre le papillomavirus humain (PVH) sont homologués depuis plus de 10 ans, selon un schéma initialement proposé en trois doses sur une période de six mois. Ils le sont, plus récemment, selon un schéma à deux doses chez les sujets âgés de moins de 15 ans, après révision des données favorables à cette réduction posologique par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2014. De récentes données portent aujourd'hui à croire qu'une dose unique de vaccin anti-PVH pourrait suffire à susciter une réponse immunitaire apte à protéger contre les infections à PVH incidentes et persistantes, conditions préalables indispensables au développement de lésions cervicales et, à plus long terme, du cancer du col de l'utérus.

Le Consortium d'évaluation des vaccins à dose unique contre le PVH a été formé pour rassembler et synthétiser les données existantes et pour évaluer celles plus récentes sur le potentiel de la vaccination à dose unique contre le PVH. Le consortium compile les données probantes actuellement publiées sur la vaccination anti-PVH à dose unique, en provenance d'essais, d'études d'immunogénicité, d'autres études observationnelles et de modèles d'impact. Il commente aussi la robustesse de ces données et les lacunes qui subsistent. Le consortium cherche à éclairer le débat politique et les orientations programmatiques au niveau mondial, ainsi qu'à mieux faire connaître et comprendre leurs implications.

Ce résumé présente un aperçu des principales conclusions de la revue, « le livre blanc », du consortium (voir l'encadré).

Fardeau des maladies liées au PVH et du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus (CIC), causé par une infection persistante à PVH, pose un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays en développement [1]. En 2018, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) estimait, par an, à près de 570 000 le nombre de nouveaux cas et à plus de 311 000 le nombre de décès liés au cancer du col de l'utérus dans le monde, survenant pour plus de 85 % dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) [2, 3]. Dans les contextes disposant de programmes efficaces de dépistage, l'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité attribuable à cette maladie

Revue des données actuelles publiées sur la vaccination à dose unique contre le PVH (livre blanc)

Le livre blanc (LB) présente une évaluation complète i) des données probantes actuelles portant sur la vaccination à dose unique contre le PVH, ii) de la solidité de ces données et iii) des lacunes restantes.

Le LB offre un résumé et une interprétation détaillée des données publiées sur la vaccination à dose unique contre le PVH, concernant son efficacité et son immunogénicité, la modélisation mathématique de l'impact des schémas à doses réduites, l'identification des lacunes et la discussion des études en cours pour les combler. Ces données sont nécessaires pour éclairer les décisions de politique et programmatiques relatives aux schémas à dose unique ou autres de la vaccination contre le PVH. La version intégrale du LB peut être consultée sur **path.org/singledosehpv.**

ont notablement diminué [3, 4]. Cependant, dans de nombreux pays en développement, les programmes de dépistage sont inexistants ou disponibles à une échelle réduite seulement. Les femmes présentent souvent un stade avancé de la maladie, ce qui entraîne une morbidité et une mortalité associées élevées.

Les vaccins contre le PVH

La prévention primaire du cancer du col de l'utérus est désormais possible grâce à la vaccination au moyen de l'un des trois vaccins homologués contre le PVH (Tableau 1). Ces vaccins sont très efficaces contre l'infection persistante par les génotypes vaccinaux, condition préalable nécessaire au développement du cancer du col de l'utérus et des lésions cervicales associées [5]. Actuellement, l'OMS recommande deux doses de vaccin anti-PVH pour les filles âgées de 9 à 14 ans, avec souplesse posologique de la deuxième dose dès cinq mois après la première. À partir de l'âge de 15 ans et pour les filles immunodéprimées, y compris celles séropositives à VIH, il convient de continuer à administrer trois doses, conformément aux recommandations posologiques initiales.

Tableau 1. Résumé des cibles et schémas des vaccins disponibles contre le PVH

	Vaccin bivalent	Vaccin quadrivalent	Vaccin nonavalent
Fabricant	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc.	Merck & Co., Inc.
Nom commercial	Cervarix®	GARDASIL®	GARDASIL®9
Schéma 9 à 14 ans : 2 doses	0, 6–12 mois	0, 6–12 mois	0, 6–12 mois
Schéma >15 ans : 3 doses	0, 1, 6 mois	0, 2, 6 mois	0, 2, 6 mois

Remarque : PVH = papillomavirus humain

Lorsque les vaccins contre le PVH sont administrés selon le schéma à deux doses, ils induisent une forte réponse immunitaire non inférieure à celle suscitée par un schéma à trois doses, là où la protection contre l'infection par le PVH et les maladies connexes a été démontrée. Si elle s'avère efficace, la vaccination à dose unique pourrait favoriser de nouvelles approches programmatiques nationales, en simplifiant la distribution et en réduisant les coûts des programmes. Pour les PRFI qui ont tardé à introduire les vaccins contre le PVH en raison d'obstacles financiers, logistiques ou autres, un schéma de vaccination à dose unique pourrait accélérer l'introduction des vaccins dans les calendriers nationaux de vaccination.

Données probantes actuelles sur l'administration d'une dose unique du vaccin contre le PVH

Les sources des données présentées dans le livre blanc comprennent des publications scientifiques avec comité de lecture qui sont accessibles au public et traitent de :

- l'argument de la protection sous dose unique de vaccin anti-PVH, d'après la réponse immunitaire au vaccin et l'information virologique ;
- données non aléatoires de sujets partiellement vaccinés participant à des essais cliniques ;
- données d'évaluations d'efficacité du vaccin après l'homologation et d'autres études observationnelles ;
- modélisation mathématique de l'impact de schémas de vaccination contre le PVH à doses réduites

Argument de la vaccination à dose unique contre le PVH

Les explications biologiques plausibles de la puissance inattendue des vaccins contre le PVH ont été examinées après l'observation, sur la base des données de différents essais cliniques, qu'une dose unique de vaccin anti-PVH pourrait apporter une protection contre l'infection par le PVH [6].

Les réponses en anticorps fortes, constantes et durables aux trois vaccins contre le PVH sont bien documentées [7]. Chez les jeunes femmes en bonne santé, les taux de séroconversion sont pratiquement de 100 %. Les réponses immunitaires chez les filles et les garçons préadolescents sont encore plus fortes [8, 9]. La stabilité des réponses en anticorps aujourd'hui observée, près de 10 ans après la vaccination, est sans précédent pour un vaccin sous-unitaire [10, 11]. Ce type de réponse est observé même après l'administration d'une dose unique de vaccin [12, 13].

Données d'observation de participants partiellement vaccinés à des essais cliniques portant sur l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin contre le PVH

En mars 2019, il n'existait aucune donnée sur l'immunogénicité et l'efficacité d'un schéma de vaccination à dose unique contre le PVH, par rapport aux schémas de vaccination à deux et trois doses, en provenance d'essais randomisés contrôlés (ERC) spécifiquement conçus à cet effet. Cependant, les données observationnelles d'ERC dans lesquels les sujets n'avaient pas achevé leur schéma à deux ou trois doses indiquent qu'une dose unique de vaccin contre le PVH peut offrir une protection contre une infection persistante par les génotypes vaccinaux et produire des réponses immunitaires protectrices.

La London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) a procédé à une revue systématique des données relatives à l'efficacité et à l'immunogénicité d'une dose unique de vaccin contre le PVH, par rapport aux schémas multidoses (et à l'absence de vaccination) de ces essais cliniques. Une revue systématique du Cochrane Review Group couvre par ailleurs les données relatives à l'efficacité d'une ou plusieurs doses de vaccin contre le PVH, sans toutefois comparer le schéma à dose unique à ceux à deux ou trois doses.

Revue systématique de la LSHTM

Cette revue systématique a examiné la littérature publiée entre le 1er janvier 1999 et le 14 août 2018, sur la base d'ERC de l'immunogénicité et de l'efficacité de la vaccination anti-PVH à dose unique par rapport à l'absence de vaccination ou aux schémas multidoses [14]. La revue était spécifiquement conçue pour identifier les essais cliniques randomisés dans lesquels certains sujets recevaient une dose de vaccin contre le PVH par rapport à aucune ou à plusieurs doses, ainsi que les essais dans lesquels certains sujets n'avaient reçu qu'une dose faute d'avoir achevé leur schéma multidoses. Sur 6 523 enregistrements uniques identifiés dans les recherches en base de données et manuelles, sept articles ont été retenus pour la revue. Parmi ceux-ci, six ont été qualifiés d'études observationnelles car l'affectation aux différents groupes de dosage (une dose par rapport aux autres schémas ou à l'absence de vaccination) reposait sur les doses que les sujets avaient effectivement reçues plutôt que sur leur affectation prospective à un schéma de dosage particulier. La septième étude comprise dans la revue était une petite étude randomisée à assignation prospective des sujets à une dose de vaccin anti-PVH contre la non-vaccination [12, 13, 15–19].

Les six études observationnelles étaient basées sur les données de trois essais cliniques. Deux l'étaient sur l'essai IARC India HPV Trial ; trois, sur le Costa Rica Vaccine Trial (CVT) et une, sur les données combinées du CVT et de l'essai PApilloma TRIal against Cancer In young Adults (PATRICIA) [12, 13, 16–21].

Une nouvelle recherche dans la littérature d'articles publiés entre août 2018 et mars 2019 n'a produit aucune autre donnée d'ERC.

Revue Cochrane

La revue Cochrane de données d'essais cliniques relatives à l'efficacité et à l'innocuité des vaccins contre le PVH compare la réception d'au moins une dose de vaccin (bivalent ou quadrivalent) à celle d'un placebo [22]. L'objectif spécifique de cette revue était d'évaluer les effets nocifs ou bénéfiques de la vaccination prophylactique contre le PVH dans la lutte contre les lésions cervicales précancéreuses et les infections à PVH de type 16 et 18 chez les adolescentes et les femmes. La revue comprenait des articles publiés jusque juin 2017, concernant des essais ERC de phase II et III qui avaient recruté des participantes de tous âges pour l'administration d'un vaccin contre le PVH ou d'un placebo.

La revue portait sur des essais à trois doses, de sorte que les femmes qui n'avaient reçu qu'une ou deux doses étaient celles qui n'avaient pas achevé leur schéma de trois doses. Bien que présentant principalement les données pour au moins une dose, la revue stratifie aussi les résultats en fonction du nombre effectif de doses reçues.

La revue Cochrane compte 56 références décrivant 26 essais randomisés d'un programme de vaccination à trois doses contre le PVH. Parmi elles, quatre articles seulement présentaient les données d'efficacité de la vaccination anti-PVH à dose unique, par rapport aux groupes de comparaison [16–19]. Ces articles reposent sur les essais IARC India HPV Trial, CVT et PATRICIA ; ils sont inclus dans les résultats de la revue systématique de la LSHTM décrite plus haut.

Données d'essais cliniques sur la vaccination anti-PVH à dose unique

Les données d'efficacité les plus significatives sur la vaccination à dose unique contre le PVH proviennent de celles observationnelles non randomisées de deux essais indépendants lancés, respectivement, en 2004 et 2009 au Costa Rica et en Inde.

Essai du vaccin contre le PVH au Costa Rica (Costa Rica Vaccine Trial, (CVT). Réalisé par le U.S. National Cancer Institute (NCI) et l'Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas, l'essai CVT est une étude clinique à base communautaire randomisée de phase III entreprise avant l'homologation ; il comprend également une étude de suivi sur le long terme. Au total, 7 466 femmes âgées de 18 à 25 ans ont été enrôlées et réparties de façon aléatoire pour recevoir soit le vaccin bivalent contre le PVH (2vPVH), soit un vaccin témoin contre l'hépatite A à rapport 1:1 selon un schéma à trois doses à 0, 1 et 6 mois. Sur l'ensemble de ces femmes, 20 % n'ont pas reçu trois doses. Les participantes ont été suivies au moins une fois par an pendant quatre ans et ont été invitées à participer à une étude observationnelle de suivi à long terme [16, 23]. Pendant cette étude observationnelle, les participantes ayant reçu le vaccin contre le PVH ont été suivies tous les deux ans pendant un maximum de sept années supplémentaires.

Quatre ans après la vaccination initiale, une dose du vaccin bivalent 2vPVH présentait une efficacité comparable à celle de trois doses du vaccin selon le critère d'évaluation de la prévalence cumulative d'infection persistante à PVH [15]. L'efficacité sur quatre ans contre les infections au PVH 16 ou 18 persistant pendant au moins six mois chez les femmes avec un ADN du PVH négatif pour ces types à la première vaccination était la suivante : trois doses = 84 % (IC à 95 % = 77 à 89 %) ; deux doses = 81 % (IC à 95 % : 53 à 94 %) ; et une dose = 100 % (IC à 95 % : 79 à 100 %).

La protection contre les types PVH 16 et 18 à quatre ans a été étendue à sept ans. De plus, sept ans après la vaccination initiale contre le PVH, l'essai CVT a révélé que la prévalence des PVH 31, 33 et 45 était semblable entre les groupes ayant reçu trois doses (2,3 % ; IC à 95 % : 1,8 à 3,1 %), deux doses (0, 6 mois ; 0,0 % ; IC à 95 % : 0,0 à 3,7 % ; p = 0,26 par rapport à trois doses) et une dose unique (1,5 % ; IC à 95 % : 0,3 à 4,8 % ; p = 0,77 par rapport à trois doses) [18].

Les résultats de l'essai CVT ont été confirmés par l'analyse de l'essai PATRICIA, effectué sous le parrainage de GlaxoSmithKline Biologicals. Une analyse post hoc combinée de 12 013 femmes âgées de 15 à 25 ans inscrites au Costa Rica et dans la cohorte PATRICIA a comparé celles qui avaient reçu moins de doses que le nombre recommandé à celles qui avaient achevé le programme de vaccination à trois doses. Les résultats indiquent une efficacité équivalente d'une, deux et trois doses du vaccin bivalent (2vPVH) contre une infection persistante due aux sérotypes vaccinaux sur un suivi médian de quatre ans [17].

Essai IARC HPV Trial. Parrainé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), l'essai IARC India sur le vaccin contre le PVH en Inde était un essai multicentrique randomisé en grappes visant à évaluer l'efficacité comparative de deux par rapport à trois doses du vaccin quadrivalent (4vPVH). Le plan initial de l'étude consistait à recruter 20 000 filles, âgées de 10 à 18 ans, et à les répartir de façon aléatoire dans des groupes appelés à recevoir soit deux doses, soit trois doses du vaccin. Sa suspension en avril 2010 pour cause d'événements non liés à l'étude a cependant donné lieu à une randomisation fragmentée et certaines participantes à l'essai n'en ont pas achevé, ou n'ont pas achevé dans le délai imparti, le schéma de vaccination attribué. Il en a résulté que l'étude, qui avait enrôlé 17 739 filles avant la suspension, comptait quatre groupes de filles vaccinées : 4 348 (25 %) avaient reçu trois doses (conformément au schéma), 4 979 (28 %) en avaient reçu deux (à 0 et 6 mois), 3 452 (19 %) en avaient reçu deux par défaut (à environ deux mois d'intervalle) et 4 950 (28 %) en avait reçu une par défaut. Les groupes par défaut comprenaient les filles qui n'avaient pas pu achever leur schéma de vaccination attribué.

La fréquence de la prévalence cumulative d'infections incidentes par le PVH de type 16 et 18, au cours des sept années suivant la vaccination, était similaire et uniformément faible dans tous les groupes de l'étude ; celle des infections par le PVH de type 16 et 18 était plus élevée chez les femmes non vaccinées (6,2 %) que chez celles vaccinées (0,9 % sous le schéma à trois doses, 0,9 % sous le schéma à deux doses, 1,7 % sous le schéma à deux doses (par défaut) et 1,6 % sous le schéma à une dose).

D'après la comparaison du taux d'infection persistante chez 2 989 femmes vaccinées qui avaient fourni au moins deux échantillons de cellules cervicales avec celui de 1 141 femmes non vaccinées, les résultats de l'essai IARC India HPV Trial laissent entendre une efficacité élevée du vaccin dans la prévention d'infections persistantes par le PVH de type 16 et 18, et ce, indépendamment du nombre de doses reçues. Au total, quatre (0,1 %) infections persistantes à PVH 16 et 18 ont été dénombrées chez les femmes vaccinées, par rapport à 14 (1,2 %) chez les femmes non vaccinées. Aucune infection persistante à PVH 16 et 18 n'a été détectée chez les 959 femmes du groupe ayant reçu une dose unique [19].

Données d'études d'immunogénicité issues d'essais cliniques

Les données d'immunogénicité issues d'essais cliniques, après réception d'une dose unique de vaccin contre le PVH, ont également été évaluées dans l'essai CVT au Costa Rica et IARC India HPV Trial en Inde.

CVT: Dans l'étude CVT, chez les femmes ayant reçu une dose unique, le taux de séroconversion était de 100 % et les titres d'anticorps contre les PVH de types 16 et 18 (évalués par essai d'immuno-absorption enzymatique ou « ELISA ») étaient considérablement plus élevés que ceux des femmes non vaccinées naturellement infectées quatre ans après la vaccination initiale [13]. L'avidité des anticorps du vaccin à pseudo-particules virales (VLP) contre le PVH de type 16, une mesure de la qualité de la réponse en anticorps, a été mesurée aux années 4 et 7. Les données pour trois doses ont révélé que l'avidité augmente de façon considérable au cours des quatre premières années et se stabilise par la suite à l'année 7, et que l'avidité pour une dose était semblable aux trois doses à l'année 4 [16].

Essai IARC India HPV Trial: Toutes les filles vaccinées dans les groupes de l'étude présentaient une séroconversion contre les types PVH 16 et 18 après la vaccination et toutes restaient séropositives à 48 mois, indépendamment du nombre de doses reçues. Les valeurs de l'indice d'avidité moyen géométrique des types PVH 16 et 18 pour le groupe à dose unique à 18 mois n'étaient pas inférieures à celles relevées après le schéma à trois doses à 18 mois [12]. La dose unique avait produit des concentrations détectables d'anticorps neutralisants contre les types PVH 16 et 18, mais dans une mesure inférieure à celles induites à deux ou à trois doses.

Forces et limites des données issues d'essais cliniques sur la vaccination à dose unique contre le PVH

Plusieurs points forts se dégagent des données sur la vaccination anti-PVH à dose unique dérivées des données observationnelles des essais cliniques :

- Les deux essais, CVT et IARC India HPV Trial, présentent de hauts taux de rétention, des mesures de laboratoire en aveugle et de fréquentes mesures d'immunogénicité et d'efficacité.
- Pour le CVT, un groupe témoin concomitant a été recruté et des analyses approfondies ont été effectuées pour exclure la plupart du biais et des facteurs de confusion potentiels éventuellement liés à une caractéristique commune aux femmes qui n'avaient reçu qu'une dose. L'analyse ultérieure de l'essai IARC India HPV Trial s'est améliorée avec le recrutement d'un groupe témoin non vacciné, permettant la comparaison des résultats d'infection à PVH et le contrôle de présence aux visites.
- La taille d'échantillon de l'essai IARC India HPV Trial est importante dans tous les groupes (y compris celui affecté à la dose unique). Après l'arrêt de la randomisation, les femmes n'ont pas choisi de recevoir moins de doses.

L'utilisation de données observationnelles d'essais cliniques sans randomisation spécifique des participantes à la vaccination à dose unique contre le PVH présente certaines faiblesses :

- Pour les essais CVT et PATRICIA, le groupe de femmes qui avaient reçu une dose unique du vaccin bivalent 2vPVH était relativement peu nombreux.
- Bien qu'initialement randomisé, l'essai IARC India HPV Trial n'a pas pu maintenir la répartition aléatoire une fois le recrutement arrêté. Les différentes cohortes de doses du vaccin étaient comparables selon l'âge et équilibrées en fonction des attaques par types PVH non contenus dans le vaccin, mais plusieurs facteurs d'ordre sociodémographique différaient à l'enrôlement [19]. Les résultats cliniques n'ont été mesurés que chez les femmes mariées pour des raisons culturelles, réduisant la taille de l'échantillon disponible à l'analyse. La cohorte non vaccinée a été créée post hoc, par sélection de femmes mariées correspondant aux participantes mariées. La possibilité de biais dans la sélection de cette cohorte ne peut être exclue.

Données d'études d'immunogénicité de populations partiellement vaccinées hors-essai

En mars 2019, sept études observationnelles avaient produit leurs résultats d'immunogénicité après la réception d'une dose unique de vaccin contre le PVH : une en Ouganda et deux, pour chacun, à Fidji, au Canada et aux États-Unis [24 -30]. Dans toutes les études, les participantes à dose unique n'ont reçu qu'une dose de vaccin contre le PVH faute d'avoir achevé le schéma multidoses prévu.

Étude ougandaise : Une étude transversale sur l'immunogénicité de non-infériorité a été menée auprès de filles âgées de 10 à 11 ans vaccinées entre octobre 2008 et octobre 2009 dans le cadre d'un programme gouvernemental de démonstration de la vaccination contre le PVH. L'étude avait recruté des filles qui avaient reçu une (n = 36), deux (n = 145) ou trois (n = 195) doses du vaccin bivalent 2vPVH et mesuré la réponse en anticorps environ trois ans après la vaccination. Les titres moyens géométriques (TMG) pour les types PVH 16 et 18 après une ou deux doses du vaccin bivalent 2vPVH n'ont pas atteint le seuil de non-infériorité à trois doses ; cependant, les réponses immunitaires dans le groupe à dose unique étaient quatre fois supérieures à celles induites par une infection naturelle. On notera ici que les TMG chez les filles qui avaient reçu une dose unique étaient supérieurs à ceux des femmes qui n'avaient reçu qu'une dose du vaccin bivalent 2vPVH dans le cadre de l'essai CVT et pour lesquelles l'efficacité avait été démontrée [24].

Étude de Fidji : En 2015, des filles ont été recrutées dans une étude observationnelle conçue pour comparer les réponses en anticorps des participantes ayant reçu une ou deux doses de vaccin contre le PVH par rapport à celles en ayant reçu trois dans le cadre d'une campagne de vaccination du ministère de la Santé et des Services médicaux de Fidji. Toutes les participantes étaient admises à recevoir le schéma recommandé de trois doses du vaccin quadrivalent

4vPVH ; certaines n'ont cependant reçu qu'une ou deux doses. Cette étude de suivi a enrôlé 200 filles âgées de 15 à 19 ans (qui avaient 9 à 12 ans au moment de la vaccination) : 66 dans le groupe à trois doses, 60 dans le groupe à deux doses, 40 dans le groupe à une dose et 34 dans un groupe témoin de filles non vaccinées.

À l'enrôlement six ans après la vaccination initiale, les TMG pour tous les types du vaccin quadrivalent 4vPVH n'étaient pas différents, statistiquement parlant, entre les participantes qui avaient reçu deux et trois doses. Comme observé dans l'étude ougandaise, les titres d'anticorps neutralisants étaient nettement plus faibles chez les filles qui avaient reçu une dose unique par rapport à celles qui avaient reçu deux ou trois doses ; ils étaient cependant de cinq à 30 fois supérieurs dans le groupe à dose unique par rapport aux filles non vaccinées. Le groupe à dose unique ayant reçu une dose supplémentaire du vaccin bivalent 2vPVH six ans après l'administration du vaccin quadrivalent 4vPVH initial affichait une solide réponse anamnestique [25, 26].

Études canadiennes : La première étude effectuée au Québec était une étude de petite envergure à groupe unique de 31 filles âgées de 13 à 18 ans qui avaient reçu une dose unique du vaccin quadrivalent 4vPVH entre trois et huit ans avant l'enrôlement dans le cadre d'un programme national de vaccination dans les écoles. Au moment de l'inscription à l'étude, les filles avaient reçu une dose de rappel du vaccin nonavalent (9vPVH). L'objectif de l'étude était double : évaluer la persistance des anticorps spécifiquement dirigés contre les PVH après une dose unique du vaccin quadrivalent 4vPVH et évaluer l'effet d'une dose supplémentaire du vaccin nonavalent 9vPVH administré quelques années plus tard [27].

La seconde étude québécoise était une comparaison post hoc des réponses en anticorps des 31 filles comprises dans la première étude et de celles d'une cohorte indépendante de 88 filles et 85 garçons âgés de 9 à 10 ans qui avaient reçu deux doses du vaccin nonavalent 9vPVH à six mois d'intervalle dans le cadre d'un essai clinique de vaccination contre le PVH [28].

Dans les deux études, tous les participants étaient séropositifs aux quatre types couverts par le vaccin quadrivalent 4vPVH avant l'administration de la seconde dose. Les titres se sont révélés notablement supérieurs chez les participants à l'analyse post hoc par rapport à l'étude du groupe unique pour le type PVH 18 mais pas pour les trois autres types (PVH 6, 11 et 16). On notera que 58 à 87 % des participantes à l'étude à groupe unique étaient aussi séropositives à des types non contenus dans le vaccin quadrivalent 4vPVH avant l'administration du vaccin nonavalent 9vPVH.

Après réception de la seconde dose vaccinale, tous les participants des deux cohortes étaient séropositifs aux neuf types couverts par le vaccin nonavalent 9vPVH.

Étude du Département de la défense des États-Unis : Cette étude consistait en une analyse de cohorte rétrospective de femmes âgées de 17 à 26 ans qui avaient reçu une, deux ou trois doses du vaccin quadrivalent 4vPVH dans le cadre d'un programme de vaccination systématique du Département de la défense des États-Unis.

Dans cette étude, 1 260 femmes avaient achevé le schéma à trois doses prévu, 420 avaient reçu deux doses et 411 n'en avaient reçu qu'une. Avant la vaccination, 62,1 % des femmes étaient séropositives à au moins un type de PVH (sur les types PVH 6, 11, 16 et 18).

Presque toutes les femmes ayant reçu trois, deux ou une dose qui étaient séronégatives avant la vaccination présentaient une séroconversion contre les quatre types de PVH après l'administration du vaccin. Aucune différence statistique n'a été observée, entre les différents groupes de dosage, dans la proportion des femmes séronégatives présentant une séroconversion contre les quatre types de PVH après la vaccination ($p = 1,0$) [29].

Étude de cohorte VIH/sida pédiatrique aux États-Unis (PHACS) : Il s'agit ici d'une étude de cohorte observationnelle prospective d'enfants ayant reçu une, deux ou trois doses du vaccin quadrivalent 4vPVH à l'âge moyen de 13 ans dans le cadre d'un programme national de vaccination. L'étude comprenait des enfants qui avaient été soit infectés par le VIH en période périnatale (PHIV), soit exposés au VIH en période périnatale mais non infectés (PHEU). L'étude cherchait à évaluer la séropositivité et les titres d'anticorps induits par le vaccin quadrivalent 4vPVH environ trois ans après la dernière dose reçue.

Les auteurs présentent les données de séropositivité et titres d'anticorps pour 310 enfants PHIV et 148 PHEU. Parmi les PHIV, 90 avaient reçu trois doses, 34 en avaient reçu deux, 154 en avaient reçu une et 32 n'étaient pas vaccinés. Parmi les PHEU, 11 enfants avaient reçu trois doses, 13 en avaient reçu deux, 91 en avaient reçu une et 33 n'étaient pas vaccinés.

Globalement, les taux de séropositivité aux types PVH 6, 11, 16 et 18 parmi les enfants PHIV qui avaient reçu au moins une dose du vaccin quadrivalent 4vPVH s'élevaient, respectivement, à 83 %, 84 %, 90 % et 62 %. Chez les enfants PHEU, les proportions correspondantes étaient de 94 %, 96 %, 99 % et 87 %. Les taux de séropositivité ne variaient pas considérablement suivant le nombre de doses reçues par les enfants PHIV ou PHEU, mais ils étaient notablement supérieurs chez ceux qui avaient été vaccinés (indépendamment du nombre de doses reçues) par rapport à ceux qui ne l'avaient pas été.

Pour les quatre types du vaccin quadrivalent 4vPVH, les TMG ne différaient pas considérablement non plus entre les participants qui avaient reçu trois, deux ou une dose, mais ils étaient notablement supérieurs pour tous les participants vaccinés (indépendamment du nombre de doses reçues) par rapport à ceux qui ne l'étaient pas [30].

Forces et limites des études d'immunogénicité de populations partiellement vaccinées

Ces études d'immunogénicité présentent plusieurs forces et limites.

Forces :

- Certaines utilisent la même épreuve en laboratoire d'évaluation des réponses immunitaires que les essais cliniques antérieurs des vaccins contre le PVH, permettant ainsi la comparaison aux titres d'anticorps révélés dans les essais cliniques sur femmes adultes qui avaient reçu une dose unique de vaccin anti-PVH et parmi lesquelles l'efficacité avait été démontrée.
- Certaines études présentaient de longues périodes de suivi, pour accommoder un plateau d'immunogénicité observé 24 mois après la vaccination initiale.
- S'ils étaient inclus, les participants non vaccinés contre le PVH présentaient des titres d'anticorps inférieurs à ceux qui avaient reçu une dose unique du vaccin. De plus, les sujets qui avaient reçu trois, deux ou une dose dans ces études d'immunogénicité présentaient des titres d'anticorps supérieurs à ceux des femmes naturellement infectées comprises dans les essais antérieurs du vaccin contre le PVH.

Limites :

- Aucune des études n'était un ERC, de sorte que les participants auraient pu différer par groupe de dosage.
- Ni l'étude d'Ouganda, ni celle de Fidji n'a fourni de données sur le comportement sexuel ; toutes les filles de la première étaient cependant âgées de 10 ou 11 ans au moment de la vaccination et les infections prévalentes avant la vaccination sont très peu probables dans ce contexte.
- L'étude PHACS américaine présente des données relatives à l'activité sexuelle et à l'âge au premier rapport sexuel, et les données ne sont pas stratifiées suivant le nombre de doses reçues.
- La première étude québécoise ne comprend qu'un groupe de participantes ayant toutes reçu une dose de vaccin quadrivalent 4vPVH et un rappel (une dose) de vaccin nonavalent 9vPVH. Aucune comparaison de réponse immunitaire n'est donc possible avec les sujets non vaccinés ou avec ceux ayant reçu plusieurs doses au sein de cette étude.
- Les échantillons étaient de taille relativement faible dans toutes les études, à l'exception de celle du Département de la défense des États-Unis, en ce qui concerne tout particulièrement les groupes à dose unique.

Figure 1. Pays dotés de données probantes existantes ou prochaines sur la vaccination à dose unique contre le PVH

Données d'évaluations d'efficacité vaccinale après l'homologation et d'autres études observationnelles

Les données d'efficacité du vaccin contre le PVH suivant le nombre de doses administrées ont été compilées dans le cadre d'une revue systématique d'études publiées jusqu'au 20 mars 2019 [31]. Au total, 23 documents ont été identifiés. Ils sont résumés au Tableau 2.

Les caractéristiques principales de l'étude étaient le pays, le plan d'étude, l'âge de la population à l'étude au moment de la vaccination et à celui de l'évaluation des résultats, la taille de l'échantillon suivant le nombre de doses reçues, la définition des cas et les analyses statistiques. L'information pertinente concernant les périodes tampons (temps d'attente entre la vaccination et le comptage des résultats) a également été collectée. Toutes les études avaient été menées dans le cadre des programmes nationaux de vaccination à trois doses.

Les principaux résultats mesurés étaient l'efficacité de la vaccination contre les infections par le PVH, les verrues anogénitales ou les anomalies cervicales, la comparaison de l'incidence ou de la prévalence des critères d'évaluation liés au PVH entre les personnes vaccinées sous différents dosages du vaccin quadrivalent 4vPVH ou bivalent 2vPVH. Les études ont été exclues si le vaccin avait été administré dans le cadre d'un ERC (par ex., évaluations post hoc d'essais cliniques).

Prévalence du PVH

Quatre études portant sur l'efficacité du vaccin à réduire l'infection de type vaccinal prévalente (PVH 16 ou 18) ont été identifiées. Trois avaient été menées en Écosse, dans le contexte d'un programme de vaccination bivalente 2vPVH à trois doses, et une l'avait été aux États-Unis, pour évaluer l'efficacité vaccinale chez les hommes [32–35].

La première étude écossaise a relevé une efficacité statistique significative à trois doses, mais pas à deux ni à une dose [32]. L'analyse stratifiée en fonction de l'âge au moment de la vaccination a produit des résultats similaires d'efficacité significative à trois doses seulement. Dans la deuxième étude, les auteurs ont sélectionné des femmes partiellement

vaccinées [33]. Une efficacité statistique significative a été observée ici à trois doses, deux doses et une dose. Aucune de ces deux études n'a cependant comparé formellement l'efficacité à trois doses par rapport aux doses inférieures et les intervalles de confiance des estimations d'efficacité à trois, deux et une dose(s) se chevauchent.

La troisième étude identifiée en Écosse repose sur la même surveillance que les deux premières mais ses données vont jusque fin 2015. Une efficacité statistiquement significative est observée pour trois et deux doses, mais pas pour une dose [34].

Dans l'étude de faible envergure menée aux États-Unis dans la population masculine, aucune efficacité statistiquement significative n'est observée pour au moins une dose et aucune différence d'efficacité ne l'est suivant le nombre de doses [35].

Verrues anogénitales

La revue a identifié neuf évaluations de résultats de verrues anogénitales. Il s'agissait d'études rétrospectives de cohorte de femmes de pays qui avaient introduit le vaccin quadrivalent 4vPVH [36–44]. Ces neuf études sur les verrues anogénitales provenaient de six pays différents. Toutes ajustaient ou stratifiaient les analyses en fonction de l'âge au moment de la vaccination ; certaines tenaient aussi compte du niveau d'instruction ou des marqueurs de situation socioéconomique. La plupart des sujets qui avaient reçu deux doses les avaient obtenues à intervalle de deux mois. Trois de ces neuf études évaluaient aussi différentes périodes tampons et cinq, différents intervalles entre les doses chez les sujets ayant reçu deux doses.

Sept comprenaient une comparaison de trois doses, deux doses et une dose par rapport à la non-vaccination. Toutes les sept ont observé l'estimation ponctuelle la plus haute d'efficacité à trois doses et six ont constaté des estimations ponctuelles inférieures mais une efficacité significative à deux doses. Cinq de ces sept études ont relevé une efficacité significative avec une dose [36, 37, 40, 42, 43]. Six études ont également comparé formellement trois et deux doses, sans observer de différence significative au niveau de l'analyse primaire ni de celles effectuées avec différentes périodes tampons ou différents intervalles entre les deux doses [36, 37, 39, 41–43]. Trois études ont examiné différentes périodes tampons ; une période plus longue réduisait les différences d'efficacité entre trois et deux doses dans une étude [37, 39, 41]. Dans les cinq études ayant examiné l'intervalle entre les doses chez les sujets qui avaient reçu deux doses, deux ont relevé qu'un plus long intervalle changeait les estimations d'efficacité ou ne produisait aucune différence entre trois et deux doses [36, 39, 41–43].

Les cinq études stratifiées suivant l'âge au moment de la vaccination ont toutes relevé de plus hautes estimations ponctuelles d'efficacité vaccinale aux âges plus jeunes, sans évaluation formelle des différences toutefois [36, 37, 41, 43, 44]. Une étude limitée aux sujets vaccinés à l'âge de 14 ans en raison de la structure du programme national de vaccination a relevé des estimations d'efficacité similaires suivant le nombre de doses [40]. Une étude a relevé des estimations ponctuelles similaires d'efficacité à trois, deux et une dose(s) chez les sujets vaccinés entre 15 et 19 ans, sans différence significative d'efficacité observée entre une et trois doses [43].

Anomalies cytologiques et histologiques du col de l'utérus

Au total, 10 études (huit concernant le vaccin quadrivalent 4vPVH et deux, le vaccin bivalent 2vPVH) ont évalué l'efficacité vaccinale pour la prévention des anomalies cytologiques et histologiques du col de l'utérus [45–54]. Ces 10 études provenaient de cinq pays différents. Les caractéristiques des femmes différaient suivant le nombre de doses dans la plupart des études, concernant notamment l'âge au moment de la première dose du vaccin.

Sur les 10 études, toutes ont conclu à l'efficacité pour les trois doses. Cinq ont observé une certaine efficacité du schéma à deux doses pour la prévention des anomalies histologiques de haut grade et trois, l'efficacité vaccinale d'une dose dans certaines tranches d'âge ou dans les analyses à périodes tampons plus longues [46–48, 53, 54]. La plupart des sujets ayant reçu deux doses les avaient reçues à intervalle d'un ou deux mois. Deux études ont examiné les intervalles entre les doses : l'une n'a relevé aucun impact sur l'estimation d'efficacité, tandis que l'autre observait que les intervalles plus longs réduisaient la différence entre deux et trois doses chez les sujets vaccinés à l'âge de 20 ans ou plus jeunes [47, 53].

Cinq études stratifiées suivant l'âge au moment de la vaccination ont relevé de plus hautes estimations ponctuelles d'efficacité aux âges plus jeunes, sans évaluation formelle de toutes les différences toutefois [46–48, 51, 53]. Sur quatre études ayant évalué l'efficacité suivant le nombre de doses avec stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination, les différences suivant le nombre de doses se maintiennent dans trois études [46–48]. Une étude a observé des estimations ponctuelles similaires suivant le nombre de doses sous stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination, ne relevant cependant une efficacité significative que pour trois doses [51]. Toutefois, dans une vaste étude limitée aux sujets vaccinés à l'âge de 16 ans ou moins, l'efficacité est observée pour trois, deux et une dose(s), sans différence entre le nombre de doses [54].

Photo : PATH

Forces et limites des données d'études observationnelles après l'homologation

Les points forts des données des études observationnelles sont leur envergure, les données sur les périodes tampons présentées dans certaines études et l'information relative aux intervalles entre les doses. Certaines études ont stratifié leurs analyses en fonction de l'âge au moment de la vaccination, ou les ont limitées aux sujets vaccinés aux âges plus jeunes.

Parmi les faiblesses importantes des études disponibles après l'homologation et les réserves à considérer lors de l'interprétation des résultats, on retiendra les points suivants.

- Les études réalisées après l'homologation ont toutes été menées dans le contexte d'une recommandation nationale de trois doses. Les filles qui avaient reçu une ou deux doses différaient de celles qui avaient observé le schéma recommandé. En raison de ces différences, les filles qui avaient reçu moins de doses couraient vraisemblablement un plus grand risque d'infection à PVH incidente ou avaient des antécédents probables d'infection prévalente. Les résultats en sont biaisés en faveur d'une plus grande efficacité de trois par rapport à une ou à deux doses.
- Comme toutes les études réalisées après l'homologation publiées à ce jour ont été effectuées dans le contexte d'une recommandation nationale de trois doses, la plupart des sujets ayant reçu deux doses les avaient obtenues à intervalle d'un (0, 1) ou de deux (0, 2) mois. Les études d'immunogénicité ont cependant observé des résultats non inférieurs à deux doses par rapport à trois lorsque les deux doses étaient séparées d'environ six mois [8, 55, 56]. L'intervalle prolongé semble favoriser la maturation des cellules B et le second vaccin agit alors comme une dose de rappel.
- Dans la plupart des études rétrospectives, il n'a pas été possible d'identifier les sujets déjà atteints d'une infection à PVH au moment de la vaccination. Étant donné que les filles ayant reçu une ou deux doses dans les études étaient souvent plus âgées au moment de la vaccination, il se peut que les infections prévalentes au moment de la vaccination aient biaisé les résultats vers une moindre efficacité vaccinale à moins de trois doses.

Modélisation mathématique de l'impact des schémas à doses réduites

Le nombre limité d'études publiées sur la modélisation des stratégies de réduction de dose (de trois à deux doses) pour les vaccins bivalents 2vPVH, quadrivalents 4vPVH et nonavalents 9vPVH a été examiné pour identifier les principaux facteurs liés à l'impact des doses réduites et leur coût-efficacité. Plus précisément, quatre analyses publiées ont abordé la question de la réduction de trois à deux doses dans le contexte des pays à revenu élevé, trois avec le vaccin bivalent 2vPVH ou quadrivalent 4vPVH et une avec le vaccin nonavalent 9vPVH [57-60]. Ces analyses ont étudié l'impact de la durée de protection, avec une durée équivalente ou plus courte pour deux doses par rapport à trois, ainsi que les années de vie pondérées par la qualité (QALY) et la réduction de l'incidence du cancer.

Des analyses comparatives de deux doses du vaccin bivalent 2vPVH et quadrivalent 4vPVH selon les modèles de transmission dynamique indépendants adaptés au Royaume-Uni (modèle Public Health England) et au Canada [modèle HPV-ADVISE (Agent-based Dynamic model for VaccInation and Screening Evaluation)] ont montré que les avantages pour la santé en termes de réduction de l'incidence du cancer et de QALY gagnées étaient considérables sous vaccination anti-PVH à deux doses, même avec déclin de la protection vaccinale à 30, 20 ou 10 ans [57, 30]. Toutefois, l'avantage différentiel de l'ajout d'une troisième dose variait grandement suivant la durée de la protection à deux doses. Ces études initiales donnent à penser que la durée de protection offerte par des doses réduites représente un facteur essentiel pour déterminer l'impact et le rapport coût-efficacité de la vaccination contre le PVH.

D'autres résultats concordent sur l'ensemble des analyses d'évaluation de la vaccination à deux doses.

- Par rapport à l'absence de vaccination, la vaccination à deux doses contre le PVH procure des avantages considérables pour la santé et représente un bon investissement, même quand la durée de protection à dose réduite n'est que de 10 ans.
- L'impact santé et le rapport coût-efficacité de l'ajout d'une troisième dose de vaccin dépendent de la durée relative de la protection qu'offrent deux doses par rapport à trois.
- Sur le plan de l'impact santé, le gain relatif de l'ajout d'une troisième dose est minime si la protection à deux doses dure 20 à 30 ans, en supposant l'absence de déclin initial pendant les 10 premières années, pour deux comme pour trois doses.
- Si la protection à deux doses est inférieure à 10 ans, l'ajout d'une troisième dose aura un plus grand impact sur la santé et présentera probablement un meilleur rapport coût-efficacité.

Deux analyses ont évalué la vaccination à dose unique contre les PVH de types 16 et 18, dans le contexte de la vaccination systématique des filles uniquement dans les pays à revenu élevé (Royaume-Uni et États-Unis) [61, 62]. Une troisième analyse a élargi les résultats de l'analyse américaine pour évaluer l'impact santé et le rapport coût-efficacité des vaccins à dose unique contre les PVH 16 et 18 en Ouganda [24]. Les thèmes suivants se sont dégagés des analyses limitées de l'évaluation de la vaccination à dose unique.

- Par rapport à l'absence de vaccination, la vaccination à dose unique contre le PVH présente des avantages considérables pour la santé et représente un bon investissement, même à moindre efficacité vaccinale (80 %) et durée de protection réduite à 10 ans.
- L'impact et le rapport coût-efficacité de l'ajout d'une deuxième dose dépendent de la durée de la protection qu'offre le vaccin à dose unique et, peut-être aussi, de la capacité d'atteindre une meilleure couverture à dose unique par rapport aux doses multiples.

Une étude de modélisation publiée a évalué l'impact en population du vaccin nonavalent 9vPVH à dose unique sur la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus et de la mortalité afférente en Afrique du Sud, compte tenu du statut VIH, du compte CD4 et de la couverture des thérapies antirétrovirales [63]. L'analyse reposait sur un modèle dynamique de transmission du VIH étalonné et validé sur les données de KwaZulu-Natal (Afrique du Sud). Le modèle a

été adapté pour inclure, outre la transmission sexuelle du VIH, les génotypes à haut risque du PVH et l'histoire naturelle des lésions cervicales précancéreuses et du cancer invasif du col de l'utérus. L'infection à VIH impactait la transmission du PVH, de même que la progression et la régression de l'infection à PVH et des lésions précancéreuses, en fonction du compte CD4.

Cette analyse ne compare pas l'efficacité ni le rapport coût-efficacité de deux doses par rapport à une ; elle a plutôt servi à projeter les effets à long terme de la vaccination nonavalente 9vPVH à dose unique des filles de 9 ans sur l'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité suivant l'âge et au fil du temps. Les auteurs concluent que le vaccin nonavalent 9vPVH à dose unique dans un contexte à haute prévalence du VIH peut produire de forte réductions de l'incidence du cancer du col de l'utérus et de la mortalité afférente et que ces réductions relatives sont semblables indépendamment du statut VIH, du compte CD4 ou de la couverture ART.

Lacunes des données, priorités de la recherche et données à venir

Plusieurs études cliniques ont examiné la vaccination à dose unique et démontré des résultats qui défient la notion dogmatique selon laquelle tous les vaccins sous-unitaires à base de protéines exigent un schéma multidose. Ces observations et l'impact de santé publique potentiel d'une stratégie efficace de vaccination à dose unique contre le PVH portent à croire que l'examen approfondi de l'efficacité des vaccins anti-PVH à dose unique serait justifié. Plusieurs lacunes des données et questions de la recherche sont en cours d'examen ou devront être abordées dans les prochaines années. Les paragraphes qui suivent présentent, sans les couvrir toutes, quelques-unes des lacunes et questions fondamentales restantes, et les études actuellement en cours pour les combler ou y répondre. Les nouvelles études, celles en cours et leurs méthodes sont résumées au Tableau 3.

1. **Durabilité de la protection :** Une dose unique de vaccin anti-PVH apportera-t-elle une protection suffisante pendant une période suffisante pour produire un impact sur les résultats d'infection à PVH et de maladie connexe ?

On ne sait actuellement pas si une dose unique de vaccin contre le PVH offrira un niveau d'efficacité suffisant et assez durable contre l'infection à PVH persistante pour appuyer une recommandation de changement de politique favorable à une stratégie de vaccination à dose unique.

Les essais CVT et IARC HPV en Inde continuent de produire des données sur la réponse immunitaire à plus long terme, de même que des observations d'efficacité à plus long terme. Ces études aideront à déterminer la durée de l'efficacité (et les niveaux d'efficacité au fil du temps).

2. **Efficacité de dose unique :** Une dose unique de vaccin contre le PVH sera-t-elle efficace contre l'infection clinique persistante de six ou 12 mois et/ou contre la maladie clinique ?

Les ERC prospectifs pourront fournir des données plus définitives sur la question de savoir si la vaccination à dose unique peut protéger contre une infection persistante par le PVH, ainsi que des données d'extrapolation *(immunobridging)* à d'autres essais sans critères d'efficacité. Plusieurs essais en cours étudient l'efficacité et/ou les réponses immunitaires et la sécurité d'un vaccin anti-PVH à dose unique par rapport aux schémas à doses recommandées ou aux contrôles.

Au Costa Rica, l'étude ESCUDDO (Estudio de Comparacion de Una y Dos Dosis de Vacunas Contra el Virus de Papiloma Humano) cherche à déterminer si une dose de vaccin bivalent 2vPVH ou nonavalent 9vPVH est aussi efficace que deux doses de ces mêmes vaccins [64].

Au Kenya, l'étude KEN-SHE (Kenya Single-dose HPV vaccine Efficacy) répartit aléatoirement les participantes pour la réception soit d'un vaccin anti-PVH à dose unique immédiat (2vPVH ou 9vPVH) et d'une deuxième dose différée de vaccin antiméningococcique, ou d'un vaccin antiméningococcique immédiat et d'un vaccin anti-PVH (9vPVH) différé [65].

3. **Efficacité de dose unique :** La prévalence du PVH au niveau de la population après une dose unique de vaccin anti-PVH sera-t-elle semblable à celle observée après deux doses ?

En Thaïlande, l'étude IVIHPV1 (Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand) repose sur une étude d'intervention en communauté. Les élèves de 8e année dans les écoles de deux provinces recevront soit une ou deux doses de vaccin contre le PVH (2vPVH) et une série d'enquêtes transversales révéleront l'impact au niveau de la population [66].

En Afrique du Sud, l'étude HOPE (HPV One/Two Dose Population Effectiveness) cherche aussi à évaluer l'efficacité au niveau de la population d'une dose de vaccin anti-PVH par rapport à deux. L'étude est ancrée dans le programme national sud-africain de la vaccination contre le PVH, qui administre deux doses de vaccin bivalent (2vPVH) aux filles âgées de 9 ans depuis 2014 [67].

4. **Immunogénicité de dose unique :** Une dose unique de vaccin contre le PVH produira-t-elle une réponse immunitaire suffisamment robuste, en termes de titres d'anticorps, de réponse des cellules mémoires B et d'activation des cellules T, extrapolable *(bridge)* aux niveaux mesurés dans les populations où l'efficacité est démontrée ?

En Tanzanie, l'ERC DoRIS (Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of Two HPV Vaccines in Tanzanian Girls) cherche à établir si une dose unique de vaccin contre le PVH (2vPVH et 9vPVH) produit une réponse immunitaire susceptible de prévenir efficacement le cancer du col de l'utérus [68].

En Gambie, l'étude HANDS (HPV Vaccination in Africa – New Delivery Schedules) représente un deuxième essai d'immunogénicité appelé à comparer une et deux doses de vaccin nonavalent 9vPVH chez les filles de 4 à 8 ans et de 9 à 14 ans, par rapport à trois doses chez les femmes de 15 à 26 ans [69].

5. **Normalisation des épreuves de laboratoire :** Comment mesure-t-on comparativement la séropositivité et les réponses immunitaires entre le vaccin bivalent (2vPVH), quadrivalent (4vPVH) et nonavalent (9vPVH) ?

L'impossibilité de comparer les réponses immunitaires d'un vaccin à dose unique contre le PVH d'une étude à l'autre en raison de l'hétérogénéité des méthodes de laboratoire et des seuils de séropositivité suscite une lacune considérable dans les données probantes. Des efforts ont été entrepris pour normaliser les tests immunologiques de détection des titres d'anticorps de manière à ce que les résultats des essais CVT et IARC India HPV Trial soient directement comparables, de même que les résultats des essais futurs (dont ESCUDDO, DoRIS et KEN-SHE).

Données d'efficacité des études écologiques et de surveillance après l'homologation

La publication des résultats d'études écologiques et de surveillance évaluant l'efficacité de la vaccination à dose unique contre le PVH est attendue dans le courant de l'année, y compris des études menées aux États-Unis, au Canada et en Australie. La revue systématique des études d'efficacité sera mise à jour régulièrement, pour y permettre l'inclusion de ces nouvelles études publiées et d'autres à venir.

Les revues systématiques de la littérature effectuées à ce jour ont identifié des études basées sur des résultats, des périodes tampons et/ou des tranches d'âge différents au moment de la vaccination et de l'évaluation des résultats. Il n'a par conséquent pas été possible de grouper les résultats de ces différentes études.

Voici peu encore, il n'existait pas d'instrument approprié pour évaluer la qualité des données et le risque de biais des études écologiques et de surveillance après l'homologation comparant la vaccination anti-PVH à dose unique à l'absence de vaccination ou aux schémas multidoses. Un effort a été entrepris pour adapter le cadre ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions) et tenir compte des caractéristiques des études observationnelles du dosage réduit (différents types de plan d'étude, utilisation de périodes tampons pour le contrôle de l'infection prévalente à la première dose, etc.) afin d'évaluer formellement la qualité de ces études [70].

Études de modélisation

Étant donné les activités en cours concernant l'évaluation de la vaccination à dose unique, plusieurs priorités de recherche importantes doivent être considérées dans les études de modélisation à venir. D'abord, il faudra absolument que les modèles continuent de synthétiser et d'intégrer les nouvelles données à mesure qu'elles émergeront des études et des essais en cours. Les résultats du suivi à long terme des essais CVT et IARC India HPV Trial vont continuer à affiner les limites inférieures plausibles de durée de protection. Les analyses d'impact et de coût-efficacité modélisées font déjà partie des essais existants sur la vaccination à dose unique contre le PVH. La participation étroite des modéliseurs aux essais d'efficacité et d'immunogénicité en cours favorisera l'actualisation et les analyses opportunes et pertinentes des modèles. Elle suscitera aussi un forum d'échange et de partage de leurs hypothèses et de leurs analyses, également propice aux exercices de modélisation comparative aptes à dévoiler d'importantes similarités et différences dans les résultats.

Photo : PATH / Scott LaMontagne

Étant donné le contexte limité des essais cliniques, il sera aussi important d'extrapoler et d'analyser les modèles dans différents pays, présentant différents profils épidémiologiques, caractéristiques démographiques et comportements sexuels, afin de continuer à identifier les facteurs importants et les incertitudes susceptibles d'éclairer la prise de décision dans un contexte particulier. De même, il sera essentiel d'explorer la vaccination à dose unique dans le double contexte de situations où des programmes de vaccination multidose contre le PVH ont déjà été entrepris (comparaison d'une dose contre deux ou trois) et de circonstances où la vaccination contre le PVH n'a pas encore été adoptée (dose unique contre absence de vaccin). En outre, les modèles peuvent servir à explorer les créneaux, et la conception, de stratégies innovantes de distribution des vaccins étant donné la tranche d'âge cible inhabituelle des adolescents et l'exigence de doses multiples requérant plusieurs contacts.

En Afrique du Sud et dans les autres pays à haute prévalence de l'infection à VIH, il sera essentiel de produire plus de données sur l'impact sanitaire et économique de la vaccination anti-PVH à dose réduite chez les sujets séropositifs à VIH.

Les données probantes sur la vaccination contre le PVH selon un schéma à dose unique sont encourageantes. Les limites des études antérieures sont surmontées par les nouvelles analyses porteuses de données plus robustes. Le Consortium d'évaluation des vaccins à dose unique contre le PVH entend continuer de surveiller et d'actualiser la base de données, ainsi que de diffuser largement les résultats des études.

.

Tableau 2.
Études ayant évalué l'efficacité du vaccin contre le PVH selon le nombre de doses : principaux résultats.

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Efficacité/Immunogénicité					
Kreimer 2011 [16]	V : 18–25 R : 28–35	**Costa Rica** (CVT) Bivalent	3 727	Oui	• L'analyse sur 4 ans a révélé que moins de 3 doses (2 ou 1) du vaccin protègent aussi bien que la série complète de 3 doses sur 4 ans. • Les titres d'anticorps obtenus après 2 doses (0 et 6 mois) du vaccin anti-PVH sont élevés et à peine inférieurs à ceux observés après 3 doses (les titres d'anticorps à 1 dose étaient inférieurs à ceux de 2 et 3 doses, mais supérieurs aux niveaux d'infection naturelle et sont restés stables pendant 4 ans).
Sankaranarayanan 2016 [12]	V : 10–18 R : 12–20	**Inde** Quadrivalent	17 729	Oui	• La réponse immunitaire dans le groupe recevant le vaccin à 2 doses contre le PVH n'était pas inférieure à celle du groupe recevant 3 doses à 7 mois, mais elle était inférieure dans les groupes recevant 2 doses par défaut et 1 dose par défaut à 18 mois. • Moins de 3 doses par conception et par défaut ont produit des concentrations détectables d'anticorps neutralisants contre les 4 types de PVH ciblés par le vaccin, mais à concentration beaucoup plus faible après 1 dose. • Des échantillons cervicaux de 2 649 participants ont été testés et la fréquence des infections incidentes par les PVH 16, 18, 6 et 11 était semblable, indépendamment du nombre de doses de vaccin reçues. • L'analyse d'au moins 2 échantillons prélevés sur 838 sujets n'a révélé aucune infection persistante par le PVH 16 ou 18 dans aucun groupe d'étude après une période de suivi médiane de 4 à 7 ans.
LaMontagne 2014 [24]	V : 11–12 R : 13–16	**Ouganda** Bivalent	376	Oui	• Le ratio des TMG pour 1:3 doses pour les PVH 16 et PVH 18 était inférieur, mais les TMG absolus pour 1 dose étaient plus élevés que pour les femmes adultes ayant reçu 1 dose (où l'efficacité a été démontrée). • Même si l'immunogénicité à moins de 3 doses n'a pas atteint les seuils de non-infériorité antérieurs, les taux d'anticorps mesurés à ≥24 mois après la dernière dose étaient semblables à ceux des femmes adultes chez lesquelles l'efficacité avait été suivie pendant plus de 8 ans.

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Toh 2017 [25]	V : 9–12 R : 15–19	**Fidji** Quadrivalent	200	Oui	• Après 6 ans, les titres moyens géométriques d'AcN pour les 4 types de PVH n'étaient pas statistiquement différents entre les sujets qui avaient reçu 2 et 3 doses : PVH 6 (3 : 2 216 [IC à 95 %, 1 695-2 896] ; 2 : 1 476 [IC à 95 %, 1 019-2 137] ; P = 0,07), PVH 11 (3 : 4 431 [IC à 95 %, 3 396-5 783] ; 2 : 2 951 [IC à 95 %, 2 452-4 373] ; P = 0,89) ; PVH 18 (3 : 628 {95 % IC : 445-888] ; 2 : 606 [IC à 95 %, 462-862] P = 0,89). • Bien que les sujets ayant reçu 1 dose unique présentent des titres d'AcN notablement inférieurs à ceux ayant reçu 2 ou 3 doses, leurs titres d'AcN étaient de 5 à 30 fois supérieurs à ceux des filles non vaccinées. • 2 doses de 4vPVH donnent des titres d'AcN similaires à 3 doses pendant six ans. • 1 dose de 4vPVH produit des anticorps qui ont persisté pendant au moins 6 ans et induit une mémoire immunitaire.
Toh 2018 (26)	V : 9–12 R : 15–19	**Fidji** Quadrivalent	59	Oui	• Examen d'immunité cellulaire sous 0, 1, 2 et 3 doses 4vPVH après 6 ans et réponses à une dose ultérieure de 2vPVH. • Après 6 ans, les réponses spécifiques au PVH 18 étaient significativement inférieures chez les sujets ayant reçu 1 et 2 doses par rapport à 3 doses : 2 : IFNγ-ELISPOT : P = 0,008 ; cytokines, IFNγ : P = 0,002 ; IL-2 : P = 0,022 ;TNFγ : P = 0,016 ; IL-10 : P = 0,018 ; 1 : IL-2 : P = 0,031 ; IL-10 : P = 0,014). Ces différences n'étaient plus significatives après la dose de 2vPVH. • Aucune différence significative de réponses HPV 16 n'a été observée entre les sujets ayant reçu 2 ou 1 dose et ceux en ayant reçu 3.
Gilca [1] 2019 (27)	V : 13–18 (4vHPV) V : 16–26 (9vHPV) R : 16–26	**Canada** Quadrivalent Nonavalent	31	Non	**Après 1 dose de 4vPVH :** • Tous les sujets participants étaient séropositifs aux types de PVH inclus dans le vaccin 4vPVH administré 3 à 8 ans plus tôt et 58 % à 87 % présentaient des anticorps aux 5 autres types de PVH compris dans le vaccin 9vPVH. • Les TMG étaient : 6,1 AU/ml, 7,7 AU/ml, 20,1 IU/ml et 6,3 IU/ml pour PVH 6, PVH 11, PVH 16 et PVH 18, respectivement. **Après 1 dose de 9vVHP :** • 1 mois après l'administration, 100 % des sujets étaient séropositifs aux 9 types de PVH, avec une multiplication des TMG de 36,1 à 89,1. • Les TMG aux types PVH 31, 33, 45, 52 et 58 étaient légèrement supérieurs (tous p > 0,05) chez les sujets séropositifs avant l'administration de la dose 9vPVH, augmentant de 24,3 à 82,1 fois chez ceux séropositifs et de 62,1 à 236,0 fois chez ceux séronégatifs.

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Gilca [2] 2019 (28)	V : 8–9 filles et garçons (9vPVH)	**Canada** Nonavalent	88 filles 85 garçons	Non	• La cohorte a été comparée à la cohorte de Gilca [1] ci-dessus. • Tous les sujets étaient séropositifs à PVH 6, 11, 16 et 18 avant de recevoir la dose 2. • Après la dose 2, tous les participants étaient séropositifs aux 9 types du 9vPVH.
Mosckicki 2019 (30)	V : 7–16	**États-Unis** Quadrivalent	458	Non	• Comparaison des titres d'anticorps à PVH 6, 11, 16 et 18 entre les jeunes PHIV et PHEU. • 83 %, 84 %, 90 % et 62 % étaient séropositifs pour PVH 6, 11, 16 et 18 parmi les participants PHIV, par rapport à 94 %, 96 %, 99 % et 87 % des PHEU. • Moins de PHIV que de PHEU vaccinés étaient séropositifs sur toutes les catégories de dose et types de PVH, de manière statistiquement significative parmi ceux recevant 1 dose pour PVH 11, 16 et 18. • Au sein de chaque cohorte, les TMG étaient similaires pour 1, 2 ou 3 doses. Les PHIV présentaient des TMG inférieurs, indépendamment du nombre de doses, à ceux des PHEU.
Verrues anogénitales					
Herweijer 2014 [37]	V : 10–19 R : 10–24	**Suède** Quadrivalent		Oui	• Efficacité statistiquement significative contre la première apparition de condylomes (verrues) pour 3, 2 et 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aRR = 0,20 (IC 0,17, 0,23), 2 : aRR = 0,32 (IC 0,26, 0,40), 1 : aRR = 0,54 (IC 0,43, 0,68). • Efficacité significativement plus élevée de 3 doses par rapport à 2 et 1 dose(s). • Avec des périodes tampons > 4 mois, aucune différence significative entre 3 et 2 doses. • Résultats similaires pour les tranches d'âge de 10 à 16 ans et de 17 à 19 ans, sauf efficacité pour 1 dose sans période tampon statistiquement significative pour la tranche de 10 à 16 ans.
Blomberg 2015 [36]	V : 12–27 R : 12–27	**Danemark** Quadrivalent		Oui	• Efficacité statistiquement significative pour réduire le risque de verrues génitales ; 1 dose par rapport à 0 dose, RR = 0,51 (IC 0,46, 0,56). • Efficacité non rapportée pour 3 et 2 doses par rapport à 0 dose. • Augmentation notable de l'efficacité à chaque dose : RR 2 contre 1 dose = 0,44 (IC 0,37, 0,51) ; RR 3 contre 2 doses = 0,46 (IC 0,39, 0,54). • Avec intervalle entre les doses > 4 mois, aucune différence significative entre 3 et 2 doses. • Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination.

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Dominiak-Felden 2015 [38]	V : 10–23 R : 16–23	**Belgique** Quadrivalent		Non	• Efficacité statistiquement significative contre l'incidence des verrues génitales pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose par rapport à 0 dose. 3 : aRR = 0,12 (IC 0,07, 0,21), 2 : aRR = 0,34 (IC 0,14, 0,83), 1 : aRR = 0,63 (IC 0,35, 1,16). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3 et 2 doses, pas de chevauchement pour 3 et 1 dose(s).
Perkins 2017 [39]	V : 9–25 R : 9–25	**États-Unis** Quadrivalent		Oui	• Efficacité statistiquement significative contre l'incidence des verrues anogénitales pour 3 doses par rapport à 0 dose : aRR = 0,52 (IC 0,46, 0,60). • Efficacité non rapportée pour 2 et 1 dose(s) par rapport à 0 dose. • Efficacité plus élevée pour 3 doses par rapport à 1 dose, aRR = 0,82 (IC 0,71, 0,95) ; aucune différence significative entre 3 et 2 doses, aRR = 0,89 (IC 0,78, 1,03). • Avec une période tampon de 1 an, aucune modification dans les résultats (données non représentées). • Résultats similaires avec un intervalle entre les doses > 5 mois pour 2 doses.
Navarro-Illana 2017 [40]	V : 14 R : 14–19	**Espagne** Quadrivalent		Non	• Efficacité statistiquement significative contre les nouveaux cas de verrues anogénitales pour 3, 2 et 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aRR = 0,24 (IC 0,15, 0,34) ; 2 : aRR = 0,36 (IC 0,14, 0,68), 1 : aRR = 0,39 (IC 0,13, 0,80). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3, 2 et 1 dose(s).
Lamb 2017 [41]	V : 10–19 R : 10–27	**Suède** Quadrivalent		Oui	• Efficacité contre l'incidence des verrues génitales non rapportée pour 3, 2 et 1 dose(s) par rapport à 0 dose. • Efficacité plus élevée de 3 doses par rapport à 2 doses, quand 2 doses sont administrées soit à 0-3 mois ou >8 mois d'intervalle ; alors qu'il n'y a aucune différence significative entre 3 et 2 doses quand les 2 doses sont administrées en l'espace de 4-7 mois. • Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination.

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Hariri 2017 (42)	V : 16–17 R : 11–22	**États-Unis** Quadrivalent		Non	**Tampon de 6 mois après la dernière dose** • Efficacité significative pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose par rapport à 0 dose. 3 : aHR = 0,23 (IC 0,17, 0,31) ; 2 : aHR = 0,32 (IC 0,17, 0,59) ; 1 : aHR = 0,81 (IC 0,60, 1,08). • Aucune différence significative d'efficacité de 3 contre 2 doses : aHR = 0,74 (IC 0,38, 1,43) quand 2 doses à ≥ 6 mois d'intervalle. • Efficacité significativement plus élevée de 3 doses contre 1 dose : aHR = 0,29 (IC 0,20, 0,42) **Tampon de 12 mois après la première dose** • Efficacité significative pour 3, 2 et 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aHR = 0,20 (IC 0,15, 0,27); 2 : aHR = 0,24 (0,13, 0,44); 1 : aHR = 0,32 (CI 0,20, 0,52). • Aucune différence significative d'efficacité de 3 doses contre 1 dose : aHR = 0,63 (IC 0,37, 1,09).
Zeybek 2018 (43)	V : 9–26 R : 10–31	**États-Unis** Quadrivalent		Non	**Résultats pour les sujets vaccinés à l'âge de 15 à 19 ans : pas d'efficacité significative dans les tranches d'âge plus âgées ou plus jeunes.** • Efficacité significative pour 3, 2 et 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aRR = 0, 58 (IC 0,49, 0,70); 2 : aRR = 0,67 (IC 0,51, 0,89); 1 : aRR = 0,65 (IC 0,49, 0,85). • Résultats similaires avec un intervalle entre les doses de <6 ou >6 mois pour 2 doses. • Aucune différence significative d'efficacité de 3 contre 1, 3 contre 2, ou 2 contre 1 dose(s).
Willows 2018 (44)	V : 9–26 R : 10–33	**Canada** Quadrivalent		Non	**Résultats pour les sujets vaccinés à l'âge de 9 à 18 ans : pas d'efficacité significative chez les sujets vaccinés aux âges plus avancés.** • Efficacité significative pour 3, mais pas pour 2 ou 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aHR = 0,4 (IC 0,3, 0,7); 2 : aHR = 1,4 (IC 0,6, 3,3); 1 : aHR = 0,6 (IC 0,2, 1,8). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3, 2 et 1 dose(s).
Anomalies cervicales					
Gertig 2013 (45)	V : 12–19 R : 12–21	**Australie** Quadrivalent		Non	**Résumé des résultats : CIN3/AIS** • Efficacité statistiquement significative pour 3, mais pas pour 2 ni 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aRR = 0,53 (IC 0,36, 0,77), 2 : aRR = 0,87 (IC 0,46, 1,67), 1 : aRR = 1,40 (IC 0,75, 2,61). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3, 2 et 1 dose(s).

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Crowe 2014 (46)	V : 12–26 R : 11–31	**Australie** Quadrivalent		Non	**Résumé des résultats : lésions histologiques de haut grade** • Efficacité statistiquement significative pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose par rapport à 0 dose : 3 : aOR = 0,54 (IC 0,43, 0,67) ; 2 : aOR = 0,79 (IC 0,64, 0,98) ; 1 : aOR = 0,95 (IC 0,77, 1,16). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3 et 2 doses, pas de chevauchement pour 3 et 1 dose(s). • Périodes tampons de 1 à 12 mois : pas d'impact constant sur les estimations d'efficacité de 3, 2 et 1 dose(s). • Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination.
Pollock 2014 (50)	V : 15–17 R : 20–21	**Écosse** Bivalent		Non	**Résumé des résultats : CIN3** • Efficacité statistiquement significative pour 3, mais pas pour 2 ni 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aRR = 0,45 (IC 0,35, 0,58) ; 2 : aRR = 0,77 (IC 0,49, 1,21) ; 1 : aRR = 1,42 (IC 0,89, 2,28). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3 et 2 doses, pas de chevauchement pour 3 et 1 dose(s).
Brotherton 2015 (47)	V : 12–26 R : 12–30	**Australie** Quadrivalent		Non	**Résumé des résultats : CIN3/AIS** • Efficacité statistiquement significative pour 3, mais pas pour 2 ni 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aRR = 0,69 (IC 0,58, 0,81) ; 2 : aRR = 1.17 (IC 0,92, 1,48) ; 1 : aRR = 1,41 (IC 1,12, 1,77). • Les IC d'efficacité pour 3, 2 et 1 dose(s) ne se chevauchent pas. • L'augmentation des périodes tampons conduit à une certaine efficacité pour 2 et 1 dose(s) dans plusieurs tranches d'âge. • Aucune différence d'efficacité suivant l'intervalle entre deux doses. • Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination.
Hofstetter 2016 (48)	V : 11–20 R : 11–27	**États-Unis** Quadrivalent		Non	**Résumé des résultats : cytologie anormale quelconque** • Efficacité statistiquement significative pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose par rapport à 0 dose. 3 : aRR = 0,58 (IC 0,48, 0,69) ; 2 : aRR = 0,81 (IC 0,66, 0,99) ; 1 : aRR = 1,05 (IC 0,88, 1,26). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3, 2 et 1 dose(s). • Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination, bien que l'efficacité de 2 doses par rapport à 0 dose ne soit pas toujours significative.

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Kim 2016 (49)	V : 10–15 R : 18–21	**Canada** Quadrivalent		Non	**Résumé des résultats : cytologie de haut grade** • Efficacité statistiquement significative pour 3, mais pas pour 2 ni 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aOR = 0,48 (IC 0,28, 0,81) ; 2 : aOR = 0,17 (IC 0,02, 1,20) ; 1 : aOR = 0,45 (IC 0,11, 1,83). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3, 2 et 1 dose(s).
Cameron 2017 (52)	V : 15–17 R : 20–21	**Écosse** Bivalent		Non	**Résumé des résultats : CIN 2/CIN 3** • Efficacité significative à 3 doses dans toutes les catégories de défavorisation par rapport aux sujets non vaccinés dans les plus défavorisées ; aucune efficacité significative à 1 ou 2 doses.
Silverberg 2018 (51)	V : 14–21 R : 18–26	**États-Unis** Quadrivalent		Non	**Résumé des résultats : CIN2, CIN3, adénocarcinome in situ, ou CIN2+ et CIN3+** • 1 dose ou plus de vaccin anti-PVH conférait une protection contre CIN2+ RR 0,82 (IC 0,73–0,93) et CIN3+ 0,77 (IC 0,64–0,94). • Protection la plus forte contre CIN2+ en 3 doses avec dose 1 à l'âge de 14–17 ans ; RR 0,52, (IC 0,36–0,74) ou à 18–20 ans RR 0,65 (IC 0,49–0,88). • Aucune protection significative à partir de 21 ans au moment de la dose 1 RR 0,94 (IC 0,81–1,09). • Inférences similaires pour CIN3+, mais plus fortes en 3 doses avec dose 1 à 14–17 ans (0,27, 0,13–0,56) ou 18–20 ans (0,59, 0,36–0,97).
Dehlendorff 2018 (53)	V : 13–30 R : 13–30	**Danemark / Suède** Quadrivalent		Non	**Résumé des résultats : CIN2 ou CIN2+** • 3 doses donnaient un risque réduit de CIN2+ si vaccination avant 20 ans ; risque davantage réduit si vaccination avant 17 ans. • 2 doses, avec dose 2 à au moins 5 mois d'intervalle après la dose 1 ne produit pas un risque accru de CIN2+, par rapport à 3 doses. • <16 ans : 3 doses IRR 0,23 (IC 0,11-0,49) ; 2 doses IRR 0,44 (IC 0,1-2,07) ; 1 dose IRR 0,23 (IC 0,01-5,24). • 17-19 ans : 3 doses IRR 0,65 (IC 0,41-1,03) ; 2 doses IRR 0,65 (IC 1,25-1,74) ; 1 dose IRR 0,58 (IC 0,15-2,19) • 20-29 ans : 3 doses IRR 1,31 (IC 0,97-1,76) ; 2 doses IRR 1,56 (IC 1,15-2,11) ; 1 dose IRR 1,56 (IC 1,13-2,15)
Verdoodt 2019 (54)	V : 12–16 R : 17–25	**Danemark**		Non	**Résumé des résultats : CIN2+ et CIN3+** • 3 doses IRR 0,37 (IC, 0,30–0,45) ; 2 doses IRR 0,38 (IC, 0,22–0,66) ; 1 dose IRR 0,38 (IC, 0,14–0,98). • Résultats similaires pour CIN2+.

Critère/ Auteurs	Âge (années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/ Vaccin	n	Comparaison formelle de 3 doses contre 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Prévalence du PVH					
Kavanagh 2014 (32)	V : 15–17 R : 20–21	**Écosse** Bivalent		Non	• Efficacité vaccinale statistiquement significative contre la prévalence du PVH pour 3, mais pas pour 2 ni 1 dose(s) par rapport à 0 dose : 3 : aOR = 0,43 (IC 0,34, 0,55) ; 2 : aOR = 0,68 (IC 0,42, 1,12) ; 1 : aOR = 0,95 (IC 0,51, 1,76). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour 3, 2 et 1 dose(s). • Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination.
Cuschieri 2016 (33)	V : 15–17 R : 20–21	**Écosse** Bivalent		Non	• Efficacité vaccinale statistiquement significative contre l'infection à PVH prévalente pour 3, 2 et 1 dose(s) par rapport à la population non vaccinée : 3 : aOR = 0,27 (IC 0,20, 0,37) ; 2 : aOR = 0,45 (IC 0,29, 0,69), 1 : aOR = 0,52 (IC 0,31, 0,83). • Les IC d'efficacité se chevauchent pour les groupes de 3, 2 et 1 dose(s).
Kavanagh 2017 (34)	V : 12–18 R : 20–21	**Écosse** Bivalent		Non	• Efficacité significative pour 3 et 2 doses mais pas pour 1 dose par rapport à 0 dose : 3 : aOR = 0,40 (IC 0,33, 0,48) ; 2 : aOR = 0,75 (IC 0,57, 0,99), 1 : aOR = 0,89 (IC 0,63, 1,25). • Les IC d'efficacité ne se chevauchent pas pour 3 contre 2 et 1 dose(s).
Chandler 2018 (35)	V NA R : 13–26	**États-Unis** Quadrivalent		Non	• Étude effectuée sur sujets de sexe masculin seulement. • Pas d'efficacité significative pour au moins 1 dose par rapport à 0 dose. • Aucune différence significative d'efficacité de 3 contre 1 ni 3 contre 2 dose(s).

Remarque : 2vPVH, vaccin anti-PVH bivalent ; 4vPVH, vaccin anti-PVH quadrivalent ; 9vPVH, vaccin nonavalent ; AIS, adénocarcinome in situ ; aHR, rapport de risque corrigé ; aOR, rapport de cotes corrigé ; aRR, risque relatif corrigé ; IC, intervalle de confiance ; CIN, néoplasie intra-épithéliale cervicale ; TMG, titre moyen géométrique ; PVH, papillomavirus humain; IRR, ratio du taux d'incidence; AcN, anticorps neutralisant ; R, résultat ; PHEU, exposé au VIH en période périnatale mais non infecté ; PHIV, infecté par le VIH en période périnatale ; RR, risque relatif ; V, vaccination.

Tableau 3.
Études en cours et prochaines sur l'efficacité et l'immunogénicité de la vaccination à dose unique contre le PVH

Étude	Pays	Population à l'étude	Vaccin(s)	Plan d'étude	Critère(s) principal(aux)	Date de départ et suivi / durée
Efficacité / Immunogénicité						
CVT EXTEND (71, 72)	**Costa Rica**	1 000 femmes vaccinées à l'âge de 18 à 25 ans	2vPVH	Étude de suivi à long terme de participantes vaccinées antérieurement (1 contre 2 contre 3 doses) dans le cadre d'un ERC	Immunogénicité humorale	Début : Juillet 2018 Suivi : Jusqu'à 15 ans après le premier vaccin
DoRIS (68)	**Tanzanie**	930 filles de 9 à 14 ans	2vPVH et 9vPVH	ERC de 1 contre 2 contre 3 doses	Immunogénicité humorale et cellulaire ; coût-efficacité ; acceptabilité	Début : Février 2017 Suivi : 36 mois
ESCUDDO (64)	**Costa Rica**	20 000 filles de 12 à 16 ans (ERC) et 4 000 femmes de 17 à 20 ans (étude épi)	2vPVH et 9vPVH	ERC de 1 contre 2 doses et études épidémiologiques de 1 dose contre non-vaccination	Efficacité du vaccin contre l'infection par le PVH ; immunogénicité humorale	Début : Novembre 2017 Suivi : 48 mois
HANDS (69)	**Gambie**	1 720 filles et femmes de 9 à 26 ans	9vPVH	ERC de 1 contre 2 contre 3 doses	Immunogénicité humorale ; sécurité ; tolérabilité	Début : Juillet 2019 Suivi : 36 mois
HOPE (67)	**Afrique du Sud**	~7 000 filles âgées de 15-16 ans (1 dose de rattrapage) et ≥3 260 filles de 17-18 ans sexuellement actives par enquêtes	2vPVH	Étude d'intervention de 1 dose de rattrapage contre 2 doses du programme national, par enquêtes transversales répétées	Efficacité en population contre l'infection par le PVH ; protection transversale ; protection collective ; corrélats sociodémographiques et comportementaux d'adoption et d'impact	Début : Février 2018 Durée 48 mois
IARC India HPV-vaccine efficacy study (73)	**Inde**	17 729 filles vaccinées de 10 à 18 ans et 1 540 filles non vaccinées d'âges correspondants	4vPVH	Étude de cohorte observationnelle de 1 contre 2 contre 3 doses et contre non-vaccination (suivi étendu)	Efficacité du vaccin contre l'infection par le PVH ; immunogénicité humorale	Début : Septembre 2009 Suivi : Jusqu'à 11 ans après le premier vaccin
IVIHPV1 (66)	**Thaïlande**	~18 000 étudiantes (intervention) et entre ~4 000 et 9 200 étudiantes par enquête	2vPVH	Étude d'intervention de 1 contre 2 doses, par enquêtes transversales répétées	Efficacité en population contre l'infection par le PVH ; immunogénicité humorale	Début : Décembre 2018 Durée : 48 mois
KEN-SHE (65)	**Kenya**	2 250 filles/femmes sexuellement actives de 15 à 20 ans	2vPVH et 9vPVH	ERC de 1 dose contre vaccination différée	Efficacité du vaccin contre l'infection à PVH ; immunogénicité humorale et cellulaire ; coût-efficacité	Début : Décembre 2018 Suivi : 36 mois
Étude aux États-Unis (74)	**États-Unis**	200 garçons et filles de 9 à 11 ans	9vPVH	Étude d'intervention de 1 dose contre schéma de rappel différé	Immunogénicité	Début : Mars 2016 Suivi : 48 mois

Remarque : 2vPVH, vaccin anti-PVH bivalent ; 4vPVH, vaccin anti-PVH quadrivalent ; 9vPVH, vaccin nonavalent ; CVT, Costa Rica Vaccine Trial ; DoRIS, Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of Two HPV Vaccines in Tanzanian Girls ; ESCUDDO, Estudio de Comparacion de Una y Dos Dosis de Vacunas Contra el Virus de Papiloma Humano ; HANDS, HPV Vaccination in Africa – New Delivery Schedules ; HOPE, HPV One/Two Dose Population Effectiveness ; PVH, papillomavirus humain ; IARC, Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ; IVIHPV1, Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand ; KEN-SHE, Kenya Single-dose HPV vaccine Efficacy ; ERC, essai randomisé contrôlé.

Références

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013;31 Suppl 7:H1-31.

2. IARC. GLOBOCAN 2012. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

3. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.

4. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, Anderson BO, Kim J, Jeronimo J, et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. Lancet. 2016.

5. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F123-38.

6. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. Vaccine. 2018.

7. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F83-7.

8. Dobson SR, 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. 2013;309(17):1793-802.

9. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, Wittermann C, Panzer F, Valencia A, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(12):1255-61.

10. Nygard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(8):943-8.

11. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(3):390-7.

12. 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. 2016;17(1):67-77.

13. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. Cancer Prev Res (Phila). 2013;6(11):1242-50.

14. H. S. Whitworth, K. E. Gallagher, N. Howard 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, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017

15. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, et al. A Single Human Papillomavirus Vaccine Dose Improves B Cell Memory in Previously Infected Subjects. EBioMedicine. 2016;10:55-64.

16. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1444-51.

17. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. The Lancet Oncology. 2015;16(7):775-86.

18. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, et al. Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. J Natl Cancer Inst. 2018;110(2).

19. 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. 2018;36(32 Pt A):4783-91.

20. Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. Vaccine. 2008;26(37):4795-808.

21. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, 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. Lancet. 2009;374(9686):301-14.

22. Arbyn M, Xu L, Simoens C, PPL. MH. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(5):Art. No.: CD009069. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/abstract.

23. Gonzalez P, Hildesheim A, Herrero R, Katki H, Wacholder S, Porras C, et al. Rationale and design of a long term follow-up study of women who did and did not receive HPV 16/18 vaccination in Guanacaste, Costa Rica. Vaccine. 2015;33(18):2141-51.

24. LaMontagne DS, Mugisha E, Pan Y, Kumakech E, Ssemaganda A, Kemp TJ, et al. Immunogenicity of bivalent HPV vaccine among partially vaccinated young adolescent girls in Uganda. Vaccine. 2014;32(47):6303-11.

25. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, Fong J, Tuivaga E, Ratu T, et al. Sustained Antibody Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Adolescent Fijian Girls, and Subsequent Responses to a Single Dose of Bivalent HPV Vaccine: A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2017;64(7):852-9.

26. Toh ZQ, Cheow KWB, Russell FM, Hoe E, Reyburn R, Fong J, et al. Cellular immune responses 6 years following 1, 2, or 3 doses of quadrivalent HPV vaccine in Fijian girls and subsequent responses to a dose of bivalent HPV vaccine. Open Forum Infect Dis. 2018;5(7):ofy147.

27. 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 Vacc Immunother. 2019;15(2):503-7.

28. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Schiller J, Ouakki M, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. Hum Vacc Immunother. 2019:1-6.

29. Hurt L, Nsouli-Maktabi H, Rohrbeck P, Clark LL. Use of quadrivalent human papillomavirus vaccine and the prevalence of antibodies to vaccine-targeted strains among female service members before and after vaccination. MSMR. 2016;23(2):6-13.

30. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, Yao TJ, Jacobson DL, Patel K, et al. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. Clin Infect Dis. 2019; ciy1040.

31. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness by Number of Doses: Systematic Review of Data from National Immunization Programs. Vaccine. 2018; 36 (32): 4806-4815.

32. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. Br J Cancer. 2014;110(11):2804-11.

33. Cuschieri K, Kavanagh K, Moore C, Bhatia R, Love J, Pollock KG. Impact of partial bivalent HPV vaccination on vaccine-type infection: a population-based analysis. Br J Cancer. 2016;114(11):1261-4.

34. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. Lancet Infect Dis. 2017;17(12):1293-302.

35. Chandler E, Ding L, Gorbach P, Franco EL, Brown DA, Widdice LE, et al. Epidemiology of any and vaccine-type anogenital human papillomavirus among 13-26-year-old young men after HPV vaccine introduction. J Adolesc Health. 2018;63(1):43-9.

36. Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Kjaer SK. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550,000 Young Girls. Clin Infect Dis. 2015;61(5):676-82.

37. Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Simard JF, Dillner J, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. JAMA. 2014;311(6):597-603.

38. Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the early benefit of quadrivalent HPV vaccine on genital warts in Belgium: A cohort study. PLoS One. 2015;10(7):e0132404.

39. Perkins RB, Lin M, Wallington SF, Hanchate A. Impact of number of human papillomavirus vaccine doses on genital warts diagnoses among a national cohort of U.S. adolescents. Sex Transm Dis. 2017;44(6):365-70.

40. Navarro-Illana E, Lopez-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. Vaccine. 2017;35(25):3342-6.

41. Lamb F, Herweijer E, Ploner A, Uhnoo I, Sundstrom K, Sparen P, et al. Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. BMJ Open. 2017;7(6):e015021.

42. Hariri S, Schuler MS, Naleway AL, Daley MF, Weinmann S, Crane B, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health-plan enrollees, United States. Am J Epidemiol. 2018;187(2):298-305.

43. Zeybek B, Lin YL, Kuo YF, Rodriguez AM. The impact of varying numbers of quadrivalent human papillomavirus vaccine doses on anogenital warts in the United States: A database study. J Low Genit Tract Dis. 2018;22(3):189-94.

44. Willows K, Bozat-Emre S, Righolt CH, Kliewer EV, Mahmud SM. Early evidence of the effectiveness of the human papillomavirus vaccination program against anogenital warts in Manitoba, Canada: A registry cohort study. Sex Transm Dis. 2018;45(4):254-9.

45. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med. 2013;11:227.

46. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, 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. 2014;348:g1458.

47. 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. 2015;1:59-73.

48. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human papillomavirus vaccination and cervical cytology outcomes among urban low-income minority females. JAMA Pediatr. 2016;170(5):445-52.

49. Kim J, Bell C, Sun M, Kliewer G, Xu L, McInerney M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. CMAJ. 2016;188(12):E281-8.

50. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. Br J Cancer. 2014;111(9):1824-30.

51. 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. 2018;2(10):707-14.

52. Cameron RL, Kavanagh K, Cameron Watt D, Robertson C, Cuschieri K, Ahmed S, et al. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. J Epidemiol Community Health. 2017;71(10):954-60.

53. Dehlendorff C, Sparen P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrom L, Ploner A, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. Vaccine. 2018;36(43):6373-8.

54. 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. 2019;ciz239.

55. Leung TF, Liu AP, Lim FS, Thollot F, Oh HM, Lee BW, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. Hum Vacc Immunother. 2015;11(7):1689-702.

56. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. JAMA. 2016;316(22):2411-21.

57. Jit M, Choi YH, Laprise JF, Boily MC, Drolet M, Brisson M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: how well do they need to protect? Vaccine. 2014;32(26):3237-42.

58. Jit M, Brisson M, Laprise J-F, Choi YH. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. BMJ : British Medical Journal. 2015;350.

59. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. Vaccine. 2014;32(44):5845-53.

60. Laprise JF, Markowitz LE, Chesson HW, Drolet M, Brisson M. Comparison of 2-Dose and 3-Dose 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Schedules in the United States: A Cost-effectiveness Analysis. J Infect Dis. 2016;214(5):685-8.

61. Jit M, Laprise JF, Choi YH, Brisson M. Fewer than three doses of HPV vaccine. Lancet Oncol. 2015;16(9):e423-e4.

62. Kim J. Could 1 dose be less efficacious than 2 doses but still be a great public health intervention? HPV World 2017;24:26-8.

63. Tan N, Sharma M, Winer R, Galloway D, Rees H, Barnabas RV. Model-estimated effectiveness of single dose 9-valent HPV vaccination for HIV-positive and HIV-negative females in South Africa. Vaccine. 2018;36(32 Pt A):4830-6.

64. Scientific Evaluation of One or Two Doses of the Bivalent or Nonavalent Prophylactic HPV Vaccines (ESCUDDO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03180034. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT031800342017 [cited 30 June 2019].

65. The KEN SHE Study on HPV-vaccine Efficacy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03675256. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT036752562018 [cited 30 June 2019].

66. The Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand (IVIHPV1) study [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03747770]

67. Witwatersrand Uot. Wits RHI to Launch the First HPV Vaccine Impact Evaluation Project in Africa http://www.wrhi.ac.za/media/detail/wits-rhi-to-launch-the-first-hpv-vaccine-impact-evaluation-project-in-afric05 February 2019 [cited 30 June 2019].

68. A Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of Two HPV Vaccines in Tanzanian Girls (DoRIS). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02834637. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT028346372016 [cited 30 June 2019]

69. HPV Vaccination in Africa- New Delivery Schedules Alias The HANDS HPV Vaccine Trial (HPV). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03832049. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT038320492019 [cited 30 June 2019].

70. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.

71. Fifteen-year Immunologic Follow-up of Women Who Received One, Two and Three Doses of the Bivalent HPV Vaccine in the Costa Rica HPV-16/18 Vaccine Trial (CVT): Generating Durability Data: The ESCUDDO-CVT Study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03309033. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT033090332017 [cited 30 June 2019].

72. Extended Follow-Up of Young Women in Costa Rica Who Received Vaccination Against Human Papillomavirus Types 16 and 18 and Unvaccinated Controls (CVT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00867464. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT008674642009 [cited 30 June 2019].

73. Trial of Two Versus Three Doses of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in India. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00923702. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00923702 2009 [cited 30 June 2019].

74. Recombinant Human Papillomavirus Nonavalent Vaccine in Preventing Human Papilloma Virus in Younger Healthy Participants. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02568566. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT025685662015 [cited 30 June 2019].

Single-Dose HPV Vaccine
EVALUATION CONSORTIUM

Sous la coordination de PATH, le consortium rassemble des experts de l'Université de Harvard, de la London School of Hygiene & Tropical Medicine, de l'Université de Laval, de l'Université de la Colombie-Britannique, des US Centers for Disease Control and Prevention, de l'US National Cancer Institute et du Wits Reproductive Health and HIV Institute.

Outre les membres du consortium, des représentants des institutions suivantes participent à titre consultatif : Organisation mondiale de la Santé, Centre international de recherche sur le cancer, Medical Research Council Unit The Gambia at LSHTM, Instituto Nacional de Salud Pública de Mexico, Institut national de santé publique du Québec, Victorian Cytology Service (Australie), University of Washington (États-Unis) et International Vaccine Institute (Corée du Sud).

Avis de non-responsabilité : Le contenu, les résultats et les conclusions du présent rapport sont ceux des auteurs et ne représentent pas nécessairement la position officielle des organismes ou des institutions qui les emploient.

Pour plus de renseignements sur le Consortium d'évaluation des vaccins à dose unique contre le PVH et pour accéder à la revue intégrale des données actuelles, rendez-vous sur : RHO.org/singledosehpv.

Adresser toutes questions relatives à ce projet à : Evan Simpson, PATH, 2201 Westlake Avenue, Suite 200, Seattle, WA 98121, USA, esimpson@path.org

Décembre 2019