

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



Photo: PATH

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 annuellement les données probantes actuellement publiées sur la vaccination anti-PVH à dose unique, en provenance d'essais d'efficacité, d'études d'immunogénicité, d'autres études observationnelles et de modèles mathématiques 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.

Cette synthèse présente un aperçu des principales conclusions de la revue, qui peut être consultée sur path.org/singledosehvh.

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 à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) (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 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 ont notablement diminué (3, 4). Cependant, dans de nombreux PRFI, les programmes de dépistage sont inexistantes 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 quatre vaccins homologués contre le PVH (Tableau 1). Ces vaccins sont très efficaces contre l'infection persistante par les géotypes 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 six mois et jusque trois à cinq ans après la première. À partir de l'âge de 15 ans et pour les filles immunodéprimées, y compris celles vivant avec le VIH, il convient de continuer à administrer trois doses, conformément aux recommandations posologiques initiales (5, 6).

Tableau I. Résumé des vaccins disponibles contre le PVH

	Cervarix™^a	GARDASIL®^b	GARDASIL9®^b	Cecolin®^c
Fabricant	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc.	Merck & Co., Inc.	Xiamen Innovax Biotech Co. Limited
VLP de PVH inclus	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	16, 18
Schéma d'injection^d (2 doses)	0, 6–12 mois	0, 6–12 mois	0, 6–12 mois	0, 6 mois
Schéma d'injection^d (3 doses)	0, 1, 6 mois	0, 2, 6 mois	0, 2, 6 mois	0, 1, 6 mois

Remarque : PVH = papillomavirus humain ; VLP = pseudo-particule virale.

^a Cervarix est une marque déposée de GlaxoSmithKline Biologicals, Belgique.

^b Gardasil et Gardasil-9 sont des marques déposées de Merck Sharp & Dohme Corp., USA.

^c Cecolin est une marque déposée de Xiamen Innovax Biotech Co. Limited, Chine. Cecolin n'est homologué et utilisé qu'en Chine et est en cours d'examen de préqualification de l'OMS (attendue en 2021).

^d Dans certains pays, les vaccins sont également homologués et recommandés pour les garçons, selon les mêmes schémas de dosage que pour les filles.

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 les infections 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. Plus récemment, une pénurie mondiale de vaccins anti-PVH a fait obstacle à l'introduction et à l'élargissement du programme de vaccination national de certains pays et il est probable que la pandémie de COVID-19 (causée par le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2) impacte davantage encore le déploiement des vaccins anti-PVH et les programmes (7).

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

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

- l'argument biologique de la protection sous dose unique de vaccin anti-PVH, d'après la réponse immunitaire au vaccin et l'information virologique ;
- données non randomisées de sujets partiellement vaccinés participant à des essais cliniques ;
- données d'évaluations immunologiques et 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 (8).

Les réponses en anticorps fortes, constantes et durables aux trois vaccins anti-PVH largement homologués sont bien documentées (9). 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 (9–11). La stabilité des

réponses en anticorps aujourd'hui observée, près de 10 ans après la vaccination, est sans précédent pour un vaccin sous-unitaire (12, 13). Ce type de réponse est observé même après l'administration d'une dose unique de vaccin (14, 15).

Essais cliniques des vaccins contre le PVH

Les chercheurs de la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) et leurs collaborateurs ont procédé à une revue systématique de la littérature publiée entre le 1^{er} janvier 1999 et le 14 août 2018, concernant l'immunogénicité et l'efficacité d'une dose unique de vaccin contre le PVH par rapport à l'absence de vaccination ou aux schémas multidoses chez les sujets d'essais randomisés contrôlés (ERC) du vaccin anti-PVH (16). 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 d'autres schémas dans lesquels certains sujets n'avaient reçu qu'une dose unique 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.

Au moment de la réalisation de cette revue systématique, 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'ERC spécifiquement conçus à cet effet. Une petite étude randomisée menée sur 10 femmes aux États-Unis avait affecté prospectivement les participantes à l'obtention d'une dose de vaccin anti-PVH, par rapport à la non-vaccination, afin d'évaluer si les femmes présentant des preuves d'immunité naturelle avaient une meilleure réponse en anticorps après la vaccination à dose unique, concluant que celle-ci augmente en effet l'immunité naturelle existante (17).

Les six autres études retenues décrivaient des données observationnelles d'ERC, où les participantes n'avaient pas achevé leur schéma assigné de deux ou trois doses. Les six études observationnelles étaient basées sur les données de trois essais cliniques : deux sur l'essai IARC India HPV Trial (18, 19), trois sur le Costa Rica Vaccine Trial (CVT) (20, 21) et une sur les données combinées du CVT et de l'essai PApilloma TRIal against Cancer In young Adults (PATRICIA) (22). Les données de ces études ont été qualifiées d'observationnelles car le nombre de doses de vaccin anti-PVH reçues (une dose par rapport aux autres schémas) ne correspondait pas à celui de l'affectation randomisée.

En juin 2017, une revue Cochrane de données d'essais cliniques relatives à l'efficacité et à l'innocuité des vaccins contre le PVH après réception d'au moins une dose de vaccin (bivalent ou quadrivalent), par rapport à un placebo, n'a identifié concernant la vaccination à dose unique aucune donnée complémentaire pertinente qui ne l'eût déjà été dans la revue systématique de la LSHTM décrite plus haut (23). Cela dit, depuis la réalisation de cette dernière, deux autres articles pertinents ont été publiés et décrivent d'autres évaluations observationnelles de l'essai CVT.

Données d'efficacité des essais cliniques

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 (CVT) et en Inde (IARC India HPV Trial).

L'essai CVT, réalisé par le U.S. National Cancer Institute (NCI) et l'Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas, 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 GSK 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 (24). À la fin de la phase en aveugle randomisée de l'étude, la majorité des participantes du groupe PVH ont été enrôlées au suivi à long terme, sans insu, pour un total de 11 années après la dose initiale. Un nouveau groupe témoin de dépistage seulement a été enrôlé, présentant des similarités démontrées par rapport au groupe PVH concernant les caractéristiques importantes qui déterminent le risque d'acquisition du PVH.

Quatre ans après la vaccination initiale, une dose du vaccin GSK 2vPVH présentait une efficacité comparable à celle de trois doses selon le critère d'évaluation de la prévalence cumulative d'infection à PVH persistante à 12 mois ou davantage (17). Dans la comparaison du groupe VPH au groupe témoin, l'efficacité sur quatre ans contre les infections à 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 % (intervalle de confiance [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 %).

Les résultats suggérant une protection contre les types PVH 16 et 18 à quatre ans ont été étendus à sept ans après la vaccination initiale. De plus, 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) sept ans après la vaccination initiale (26).

Après 11 ans de suivi, l'efficacité du vaccin contre l'infection prévalente à PVH 16 ou 18 était de 80 % (IC à 95 % = 70,7 % à 87,0 %) pour trois doses, 84 % (IC à 95 % = 19,5 % à 99,2 %) pour deux doses et 82 % (IC à 95 % = 40,2 % à 97,0 %) pour une dose. Les niveaux d'anticorps contre le PVH 16 ou 18 ne présentaient pas de baisse qualitative entre quatre et 11 ans, indépendamment du nombre de doses administrées, bien que les titres à dose unique restent statistiquement significativement inférieurs par rapport à ceux à deux et trois doses. La protection partielle contre les PVH 31, 33 et 45 se maintient. Surtout, l'acquisition des types de PVH sans protection s'est révélée similaire entre les femmes vaccinées ou non, indiquant que la différence de taux d'infection n'était pas attribuable à une exposition génitale différentielle au PVH (20, 25, 84).

L'efficacité à dose unique du vaccin GSK 2vPVH a reçu une note similaire dans 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 à l'essai CVT 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 n'indiquent aucune différence d'efficacité entre une, deux et trois doses du vaccin GSK 2vPVH contre les infections persistantes dues aux sérotypes vaccinaux sur un suivi médian de quatre ans (22).

L'essai IARC India HPV Trial 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 (Merck 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. Suite à sa suspension en avril 2010 pour cause d'événements non liés à l'étude, certaines participantes à l'essai n'ont cependant pas achevé, ou n'ont pas achevé dans le délai imparti, le schéma de vaccination attribué. Ces participantes n'en sont pas moins restées inscrites au suivi pour l'évaluation d'efficacité. Il en a résulté que l'étude, qui avait enrôlé 17 739 filles avant la suspension, comptait quatre groupes de filles vaccinées : 4 348 filles (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. Les participantes suivies le sont restées conformément au protocole sans autre vaccination.

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 % dans le groupe ayant reçu trois doses, 0,9 % dans celui ayant reçu deux doses [comme prévu], 1,7 % dans le groupe ayant reçu deux doses [par défaut] et 1,6 % dans le groupe ayant reçu 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 relevé chez 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 %) dans le groupe témoin non vacciné. Aucune infection persistante à PVH 16 et 18 n'a été détectée chez les 959 femmes du groupe ayant reçu une dose unique (18).

Données d'immunogénicité des essais cliniques

L'immunogénicité après réception d'une seule dose de vaccin anti-PVH a également été évaluée dans les essais CVT au Costa Rica et IARC India HPV Trial en Inde.

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 type 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 (26). Les titres étaient environ quatre fois inférieurs à ceux des femmes qui avaient reçu trois doses mais sont restés stables jusqu'à 11 ans après la vaccination (84). 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. Elle augmente avec le nombre de doses de vaccin reçues mais, au sein d'un niveau de dosage, elle reste stable entre les années 4 et 7 (20).

Dans l'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 (15). 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 sur la vaccination à dose unique contre le PVH issues de données d'essais cliniques

Plusieurs points forts se dégagent des données sur la vaccination anti-PVH à dose unique dérivées des données observationnelles d'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 en fin de phase randomisée 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 a été renforcée par 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 de la dose unique). Après l'arrêt de la randomisation, les femmes n'ont pas choisi de recevoir moins de doses..

Les données observationnelles d'essais cliniques sans randomisation spécifique des participantes à la vaccination à dose unique contre le PVH présentent plusieurs faiblesses :

- Pour les essais CVT et PATRICIA, le groupe de femmes qui avaient reçu une dose unique du vaccin GSK 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 (18). 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.

Études d'immunogénicité hors essai de populations partiellement vaccinées

Le Consortium a examiné en détail la littérature publiée, à la recherche de données comparant les réponses d'immunogénicité cellulaire ou humorale après une dose par rapport à deux ou trois doses de vaccin anti-PVH (tous schémas) ou par rapport à l'absence de vaccination. En août 2020, 11 articles publiés avaient présenté des résultats d'immunogénicité après réception d'une seule dose de vaccin anti-PVH — un, respectivement, en Ouganda, aux Pays-Bas et en Mongolie, deux aux États-Unis et trois, respectivement, au Canada et à Fidji (27–36, 42).

Dans toutes les études, les sujets à dose unique n'avaient reçu qu'une dose de vaccin contre le PVH faute d'avoir achevé un schéma multidoses prévu. Toutes ces études mesuraient les taux de séropositivité d'anticorps liants et/ou neutralisants pour les génotypes ciblés par le vaccin anti-PVH administré ; toutes sauf celle du Département de la défense des États-Unis mesuraient aussi les niveaux d'anticorps. Les points dans le temps évalués et les méthodes utilisées variaient cependant d'une étude à l'autre. Deux — celle de Fidji et celle des Pays-Bas — avaient évalué les résultats d'immunogénicité cellulaire.

Ensemble, ces études démontrent que la vaccination à dose unique contre le PVH peut entraîner de hauts taux de séroconversion et une séroposivité soutenue au PVH de type vaccinal au fil du temps. Dans plusieurs études relatives aux adolescentes, les titres moyens géométriques (TMG) après l'administration d'une dose de vaccin étaient plus faibles qu'après deux ou trois doses. Cela dit, un titre d'anticorps minimal suffisant pour la protection n'a pas été identifié. La pertinence clinique de ces différences en demeure incertaine et les niveaux d'anticorps inférieurs observés dans les groupes à dose unique pourraient toujours protéger contre l'infection à PVH. Les TMG après l'administration d'une dose unique étaient considérablement plus élevés que ceux induits par une infection naturelle. La mémoire immunitaire, telle que mesurée dans les études de Fidji et du Canada par une réponse anamnétique humorale après une dose de vaccin anti-PVH de défi, est apparue évidente chez toutes les participantes qui avaient précédemment reçu au moins une dose.

L'étude de cohorte VIH/sida pédiatrique aux États-Unis (PHACS) et celle du Département de la défense américain élargissent les données disponibles aux populations infectées ou exposées au VIH et aux femmes plus âgées, respectivement. On notera que, parmi les participants infectés ou exposés au VIH, l'étude PHACS révèle des taux de séroposivité et des titres d'anticorps sans différence significative entre ceux qui avaient reçu une, deux ou trois doses du vaccin. Dans l'étude du Département de la défense, les taux de séroconversion parmi les femmes séro-naïves âgées de 17 à 26 ans étaient très élevés (proches de 100 %), quel que soit le nombre de doses de vaccin reçues.

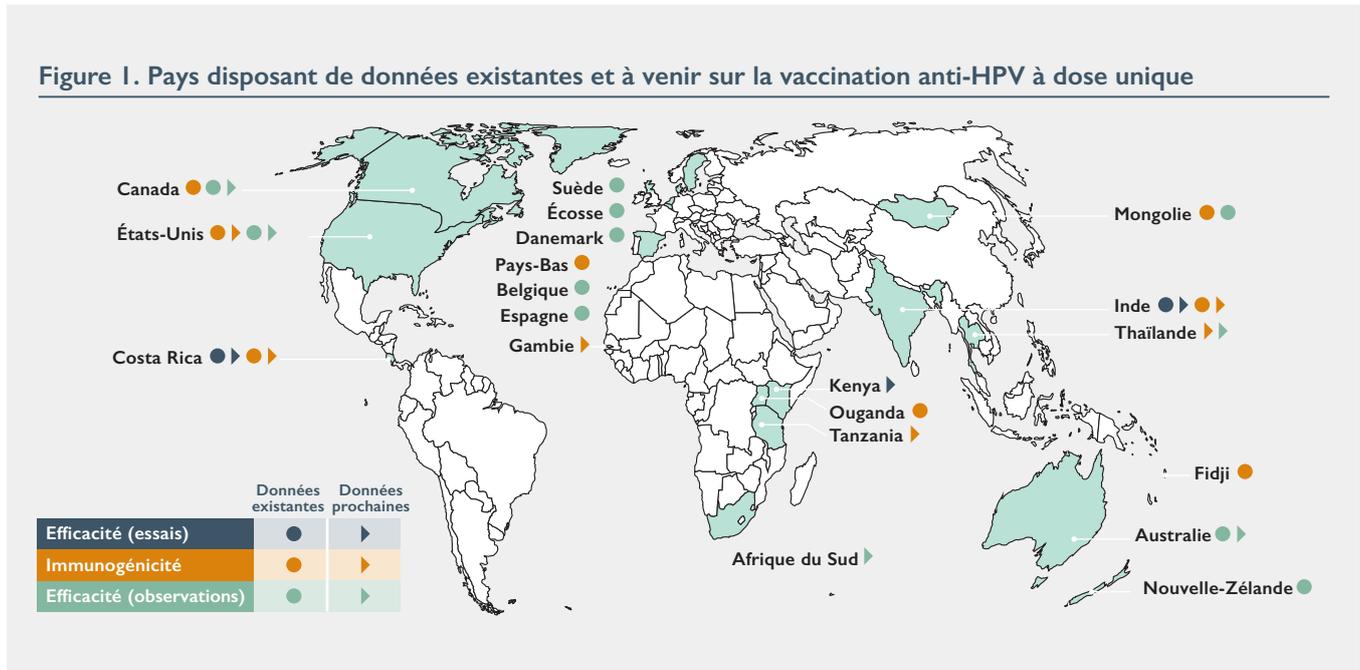
Des réponses immunitaires cellulaires détectables ont été observées chez les sujets qui avaient reçu le vaccin Merck 4vPVH dans la sous-cohorte de Fidji six ans après la vaccination, indépendamment du nombre de doses reçues. Les réponses spécifiques au PVH I6 étaient généralement similaires d'un groupe de dosage à l'autre, mais certaines spécifiques au PVH I8 étaient inférieures dans les groupes qui avaient reçu une ou deux doses par rapport à trois. Les réponses cellulaires (spécifiques au PVH I6 aussi que bien que I8) étaient pour la plupart similaires entre les différents groupes de dosage après administration d'une dose du vaccin GSK 2vPVH. L'étude néerlandaise a constaté une tendance à la hausse de l'ampleur des réponses des cellules mémoires B et des cellules T à mesure que le nombre de doses augmentait. Concernant les analyses humorales, toutefois, les implications cliniques de ces résultats cellulaires ne sont pas claires.

Forces et limites des études d'immunogénicité menées hors essai sur des populations partiellement vaccinées

Forces :

- Certaines études utilisent la même épreuve en laboratoire d'évaluation des réponses immunitaires que celles utilisées pour 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, parmi lesquelles l'efficacité avait été démontrée.
- Certaines études présentent de longues périodes de suivi, pour évaluer le plateau d'immunogénicité observé 24 mois après la vaccination initiale.
- S'ils étaient inclus, les sujets 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(s) 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.
- L'étude américaine PHACS apporte des données relatives à une cohorte d'adolescents séropositifs à VIH, un sous-groupe pour lequel elles étaient jusque-là manquantes, tandis que le Département de la défense couvre les femmes vaccinées à un âge plus avancé par rapport aux autres études d'immunogénicité.

Figure 1. Pays disposant de données existantes et à venir sur la vaccination anti-HPV à dose unique



Limites :

- Aucune des études n’était un ERC, de sorte que les sujets auraient pu différer par groupe de dosage. De plus, dans toutes les études, les sujets qui n’avaient reçu qu’une dose étaient ceux qui n’avaient pas achevé un schéma multidoses.
- 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 couvre l’activité sexuelle et l’âge au premier rapport sexuel, mais 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 unique du vaccin Merck 4vPVH et un rappel (une dose) de vaccin nonavalent (Merck 9vPVH). Aucune comparaison de réponse immunitaire n’est donc possible avec des sujets non vaccinés ou ayant reçu plusieurs doses au sein de cette étude.
- Aux Pays-Bas, les sujets ayant reçu une ou deux doses avaient 12 ans au moment de la vaccination, alors que ceux ayant reçu trois doses en avaient 16. Les différences de réponse immunitaire à une ou deux doses par rapport à trois peuvent donc paraître plus faibles qu’elles ne l’auraient été si les groupes étaient d’âge comparable.
- L’étude mongolienne n’a pas comparé la vaccination anti-PVH à dose unique aux schémas multidoses.
- 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.
- Plusieurs études ont mesuré les réponses immunitaires à un point dans le temps seulement après la vaccination, de sorte que la cinétique de la réponse au fil du temps n’a pas pu être évaluée.

Évaluations d'efficacité vaccinale après l'homologation et autres données observationnelles

Une revue systématique des études d'efficacité du vaccin anti-PVH suivant le nombre de doses a produit, jusque mars 2019, 23 études publiées. La mise à jour actuelle de cette revue, jusque fin août 2020, en a identifié neuf supplémentaires, soit un total de 32 documents (résumés au Tableau 2).

Les caractéristiques principales de l'étude en ont été extraites : plan d'étude, âge de la population à l'étude au moment de la vaccination et à celui de l'évaluation des résultats, définition des cas, analyses statistiques et information sur l'utilisation de périodes tampons (délai entre la vaccination et le décompte des résultats). Toutes les études avaient été menées dans le cadre de 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, en comparant l'incidence ou la prévalence des critères d'évaluation liés au PVH entre les personnes vaccinées sous différents dosages. 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

Huit études portant sur l'efficacité du vaccin à réduire l'infection de type vaccinal prévalente (PVH 16 ou 18 ou PVH 6, 11, 16 ou 18) ont été identifiées. Trois avaient été menées en Écosse, dans le contexte d'un programme de vaccination GSK 2vPVH à trois doses ; quatre l'avaient été aux États-Unis, plus une en Mongolie, dans le contexte d'un programme de vaccination Merck 4vPVH (39–46).

La première étude écossaise a relevé une efficacité statistique significative à trois doses, mais pas à deux ni à une dose (39). 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 (40). 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 statistique significative est observée pour trois et deux doses, mais pas pour une dose (41).

Deux études américaines menées sur des populations féminines ont conclu à une efficacité similaire à trois, deux et une dose(s) dans toutes ou certaines analyses (44, 46). En Mongolie, l'étude portait sur des femmes ayant participé à une campagne de vaccination Merck 4vPVH pilote du ministère mongolien de la Santé (43). L'étude comptait 118 filles qui avaient reçu une dose unique du vaccin, environ six ans après la vaccination initiale, plus un groupe de 357 filles non vaccinées, appariées par fréquence selon l'âge. Les filles vaccinées présentaient une moindre prévalence du type vaccinal ; le ratio de prévalence ajusté était de 0,08 (95 % ; IC à 95% 0,01–0,56).

Les deux études américaines en population masculine n'ont relevé aucune efficacité pour au moins une dose et aucune différence de prévalence du PVH suivant le nombre de doses (42, 45).

Verrues anogénitales

Les neuf études identifiées 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. Les études plus récentes considéraient quelques autres caractéristiques et plusieurs cherchaient à tenir compte du comportement sexuel selon différentes mesures composites. La plupart des sujets qui avaient reçu deux doses les avaient obtenues à intervalle de deux mois.

Sur les neuf études, sept comprenaient une comparaison de trois doses, deux doses et une dose par rapport à la non-vaccination. Toutes les sept ont conclu à une estimation ponctuelle la plus haute d'efficacité à trois doses et six ont constaté des estimations ponctuelles inférieures mais une efficacité toujours significative à deux doses. Cinq de ces sept études ont relevé une efficacité significative avec une dose (47–51). Six études ont également comparé formellement trois et deux doses, sans observer de différence significative dans l'analyse primaire ni dans celles effectuées avec

différentes périodes tampons ou différents intervalles entre les deux doses (47, 48, 50-53). Trois études ont examiné différentes périodes tampons (48, 52, 53) ; une période plus longue réduisait les différences d'efficacité entre trois et deux doses dans une étude (48). Dans les cinq études ayant examiné l'intervalle entre les doses chez les sujets qui avaient reçu deux doses (47, 50-53), deux ont relevé qu'un plus long intervalle changeait les estimations d'efficacité ou ne produisait aucune différence entre trois et deux doses (47, 50).

Les cinq études stratifiées suivant l'âge au moment de la vaccination ont toutes relevé une plus grande efficacité vaccinale aux âges plus jeunes, sans évaluation formelle des différences toutefois (47, 48, 51, 53, 54). Une étude limitée aux sujets vaccinés à l'âge de 14 ans en raison de la structure du programme national de vaccination a produit des estimations d'efficacité similaires suivant le nombre de doses (49). Une étude a relevé des estimations ponctuelles similaires d'efficacité à une, deux et trois doses chez les sujets vaccinés entre 15 et 19 ans accomplis (51).



Photo: PATH

Anomalies cytologiques et histologiques du col de l'utérus

Sur les 15 études, toutes ont conclu à l'efficacité à trois doses ; cinq ont observé une certaine efficacité du schéma à deux doses (55–59) et six, l'efficacité vaccinale d'une dose dans certaines tranches d'âge ou dans les analyses à périodes tampons plus longues (55–60). La plupart des sujets ayant reçu deux doses les avaient reçues à intervalle d'un ou deux mois. Quatre études ont examiné les intervalles entre les deux doses : trois n'ont relevé aucun impact sur l'estimation d'efficacité (58–60), tandis que la quatrième observait que les intervalles plus longs réduisaient la différence entre deux et trois doses chez les sujets vaccinés à l'âge de 16 ans ou plus jeunes (61).

Neuf 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 (55, 58–65). Sur six 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 quatre (55, 60, 62, 64). 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, mais une efficacité significative pour trois doses seulement (61).

Trois études limitées aux sujets vaccinés à de plus jeunes âges ou ayant pu stratifier en fonction de l'âge au moment de la vaccination ont observé une efficacité similaire à une, deux et trois doses dans certains groupes d'âge à la vaccination (56, 58, 59). Ces études, publiées en 2019 et 2020, sont originaires du Danemark, d'Australie et des États-Unis.

Deux autres études des résultats de précancer du col de l'utérus identifiées dans la recherche la plus récente n'ont pas observé d'efficacité à une dose, alors qu'une autre la constatait, mais dans une mesure plus faible par rapport à trois doses (57, 64, 65). Dans l'étude néo-zélandaise, parmi les sujets âgés de moins de 18 ans au moment de la première dose, le ratio du taux d'incidence était différent suivant le nombre de doses, avec efficacité significative à trois doses seulement (64). L'étude écossaise n'observe aucune efficacité à une et deux doses. Étant donné le respect élevé des séries de vaccination, les auteurs n'ont pu stratifier en fonction de l'âge au moment de la vaccination que pour les sujets ayant reçu trois doses (65). L'étude américaine a procédé selon l'approche du test négatif pour déterminer l'efficacité du vaccin dans la prévention de la CIN2+ (néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou pire) associée au PVH 16 ou 18. L'analyse suivant le nombre de doses n'est pas stratifiée en fonction de l'âge au moment de la vaccination. Bien que significative, l'efficacité chez les femmes ayant reçu une dose était inférieure à celle observée chez celles qui avaient reçu trois doses (57).

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 (11, 90, 91). 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.

D'importantes observations d'efficacité suivant le nombre de doses se sont révélées dans certaines des études identifiées récemment, soit stratifiées en fonction de l'âge au moment de la vaccination ou limitées aux sujets vaccinés à de plus jeunes âges. De même qu'une étude limitée aux personnes vaccinées dans une tranche d'âge plus jeune dans la première revue (49), ces études ont observé une efficacité élevée à une dose ou une efficacité similaire à une, deux et trois doses (44, 51, 56, 58, 59). Ces études surmontent certaines des limites de celles plus anciennes, qui comprenaient vraisemblablement plus de femmes atteintes d'une infection prévalente au moment de la vaccination. L'examen continu des rapports publiés dans le futur sur l'efficacité vaccinale suivant le nombre de doses sera important dans la mesure où les études peuvent concentrer leurs analyses sur les personnes vaccinées au début de l'adolescence.

Modélisation mathématique de l'impact de 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 GSK 2vPVH, Merck 4vPVH et Merck 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 GSK 2vPVH ou Merck 4vPVH et une avec le vaccin Merck 9vPVH (66-69). Ces analyses ont étudié (a) l'impact de la durée de protection, avec une durée équivalente ou plus courte pour deux doses par rapport à trois, (b) les années de vie pondérées par la qualité et (c) la réduction de l'incidence du cancer.

Des analyses comparatives de deux doses des vaccins GSK 2vPVH et Merck 4vPVH selon les modèles de transmission dynamique indépendants adaptés au Royaume-Uni (modèle Public Health England) et au Canada (HPV 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 gains d'années de vie pondérées par la qualité étaient considérables sous vaccination anti-PVH à deux doses, même avec déclin de la protection vaccinale à 30, 20 ou 10 ans (66, 67). 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) (70, 71). 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 (27). 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 Merck 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 taux de CD4 et de la couverture des thérapies antirétrovirales (72).

Cette analyse ne compare pas l'efficacité relative 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 Merck 9vPVH à dose unique sur l'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité, suivant l'âge et au fil du temps, pour les filles âgées de 9 ans. Les auteurs concluent que le vaccin Merck 9vPVH à dose unique dans un contexte à haute prévalence du VIH peut produire de fortes 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 taux CD4 ou de la couverture des thérapies antirétrovirales.

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 multidoses. 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 de 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 pour y répondre (les nouvelles études, celles en cours et leurs méthodes sont résumées au Tableau 3) :

- **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/ou de maladie associée au PVH ?

On ne sait actuellement pas si une dose unique de vaccin contre le PVH offrira un niveau d'efficacité suffisant et 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 India IARC HPV Trial 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).

- **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 [étude comparative d'une ou deux doses du vaccin prophylactique anti-VPH bivalent ou nonavalent]) cherche à déterminer si une dose de vaccin GSK 2vPVH ou Merck 9vPVH est aussi efficace que deux doses de ces mêmes vaccins (73).

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 (GSK 2vPVH ou Merck 9vPVH) et d'une deuxième dose différée de vaccin antiméningococcique, ou d'un vaccin antiméningococcique immédiat et d'un vaccin anti-PVH (Merck 9vPVH) différé pour évaluer l'efficacité du vaccin contre l'infection à PVH et mesurer les réponses immunitaires humorales (74).

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

En Thaïlande, l'étude IVIHPVI (Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand) repose sur une étude d'intervention en communauté. L'étude implique la vaccination des élèves féminines de 8e année dans les écoles de deux provinces avec soit une ou deux doses de vaccin contre le PVH (GSK 2vPVH) et une série d'enquêtes transversales pour mesurer l'impact sur la prévalence du PVH au niveau de la population, avec mesure et génotypage de l'ADN par test urinaire (75).

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 GSK 2vPVH aux filles âgées de 9 ans depuis 2014 (76).

Au Costa Rica, l'essai PRIMAVERA (Puente de Respuesta Inmunológica para Mejorar el Acceso a Vacunas y ERrAdicar el cancer) compare les réponses immunitaires après une dose du vaccin GSK 2vPVH à trois doses du vaccin Merck 4vPVH. L'objectif primaire est d'évaluer si les réponses en anticorps aux PVH 16 et 18 parmi les sujets âgés de 9 à 14 ans qui reçoivent une dose du vaccin GSK 2vPHV sont non inférieures à celles des sujets de 18 à 25 ans recevant trois doses du vaccin Merck 4vPHV à 24 et 36 mois après la première dose (92).

- **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 en cours (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 (GSK 2vPVH et Merck 9vPVH) produit une réponse immunitaire susceptible de prévenir efficacement le cancer du col de l'utérus (77).

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 Merck 9vPVH chez les filles de 4 à 8 ans et de 9 à 14 ans, par rapport à trois doses chez les filles et les femmes de 15 à 26 ans (78).

- **Normalisation des épreuves de laboratoire :** Comment mesure-t-on comparativement la séropositivité et les réponses immunitaires entre les vaccins contre le PVH ?

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).



Photo: PATH

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. 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. Les efforts entrepris se poursuivent pour évaluer formellement la qualité de ces études.

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 modélisateurs 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.

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 multidoses 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 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, et l'efficacité et/ou l'immunogénicité 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 contre l'infection par le PVH et immunogénicité					
Kreimer 2011 (20) Safaeian 2013 (21) Safaeian 2018 (26) Kreimer 2020 (84)	V: 18–25 R: 22–29	Costa Rica (CVT) Bivalent	3 727	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Protection similaire contre l'infection par PVH16/18 chez les sujets recevant 1, 2 et 3 doses à 4 ans et étendue à 7 ans. 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 à 4 ans et 7 ans. Les niveaux d'anticorps n'ont pas diminué qualitativement entre l'an 4 et 11, mais les titres après 1 dose restent statistiquement significativement inférieurs aux titres après 2 et 3 doses.
Sankaranarayanan 2016 (15)	V: 10–18 R: 12–20	Inde Quadrivalent	17 729	Oui	<ul style="list-style-type: none"> La réponse immunitaire dans le groupe recevant le vaccin à 2 doses contre le PVH était non 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 sujet 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.
Immunogénicité					
LaMontagne 2014 (27)	V: 10-11 R: 13–15	Ouganda Bivalent	376	Oui	<ul style="list-style-type: none"> 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 (35)	V: 9-12 R: 15-19	Fidji Quadrivalent	200	Oui	<ul style="list-style-type: none"> 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. 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 Merck 4vPVH donnent des titres d'AcN similaires à 3 doses pendant six ans. 1 dose de Merck 4vPVH produit des anticorps qui ont persisté pendant au moins 6 ans et induit une mémoire immunitaire.
Toh 2018 (37)	V: 9-12 R: 15-19	Fidji Quadrivalent	59	Oui	<ul style="list-style-type: none"> 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. Ces différences n'étaient plus significatives après GSK 2vPVH. Aucune différence significative de réponses HPV 16 n'a été observée entre les sujets ayant reçu 2 ou 1 dose(s) et ceux en ayant reçu 3.
Gilca [1] 2019 (32)	V: 9-15 (1 dose 4vHPV) V: 13-18 (1 dose Merck 9vHPV) R: 13-18	Canada Quadrivalent Nonavalent	31	Non	<p>Après 1 dose de Merck 4vPVH :</p> <ul style="list-style-type: none"> Tous les sujets participants étaient séropositifs aux types de PVH inclus dans le vaccin Merck 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 Merck 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. <p>Après 1 dose de défi Merck 9vPVH :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 mois après l'administration, 100 % des sujets étaient séropositifs aux 9 types du vaccin Merck 9vPVH, avec une multiplication de 60-82 pour les 4 types Merck 4vHPV.
Gilca [2] 2019 (31)	V: 9-10 girls and boys (2 doses Merck 9vHPV)	Canada Nonavalent	173	Non	<ul style="list-style-type: none"> 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 vaccin Merck 9vPVH.

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
Sauvageau 2020 (33)	V: 9-10 girls and boys GSK 2vHPV/ Merck 9vHPV or 1 dose Merck 9vHPV	Canada Quadrivalent Nonavalent	86: mixed schedule 88: 1 dose		<ul style="list-style-type: none"> La cohorte a été comparée à la cohorte de Gilca [1] ci-dessus. Tous les sujets étaient séropositifs aux anticorps à PVH 31, 33, 45, 52 et 58 après le vaccin Merck 9vPVH. Pour tous les types PVH évalués sauf PVH 58, les sujets ayant préalablement reçu le vaccin GSK 2vHPV ou Merck 4vHPV présentaient des titres d'anticorps significativement supérieurs après le vaccin Merck 9vHPV à ceux des sujets précédemment non vaccinés.
Mosckicki 2019 (30)	V: 13 (moyenne) R: 16 (moyenne)	États-Unis Quadrivalent (PHACS)	458	Non	<p>Comparaison des titres d'anticorps à PVH 6, 11, 16 et 18 entre les jeunes PHIV et PHEU.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Les taux de séropositivité ne variaient pas considérablement suivant le nombre de doses reçues dans le groupe PHIV+ ou PHEU. <p>Pour les quatre types Merck 4vPVH, les TMG ne différaient pas considérablement entre les sujets qui avaient reçu trois et une dose et étaient notablement supérieurs chez les sujets vaccinés par rapport à ceux qui ne l'étaient pas.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
Pasmans 2019 (28)	V: 12 (1 and 2 doses) 16 (3 doses)	Netherlands Bivalent	890		<ul style="list-style-type: none"> 100 % des sujets ayant reçu plusieurs doses et 87 % de ceux ayant reçu une dose unique étaient séropositifs aux anticorps à PVH 16/18. Les titres d'anticorps étaient significativement supérieurs à deux et trois doses par rapport à une dose. La séropositivité PVH 16/18 et les titres étaient significativement supérieurs chez les sujets ayant reçu une seule dose par rapport à ceux non vaccinés. Plus faibles réponses des cellules B et T à une dose par rapport à deux ou trois doses.
Batmunkah 2020 (42)	V: 11-17	Mongolie Quadrivalent	118		<ul style="list-style-type: none"> Chez les sujets ayant reçu 1 dose, 90 % étaient séropositifs pour les anticorps neutralisants à PVH 16 et 58 % pour les anticorps à PVH 18. Les taux de séropositivité correspondants étaient de 25 % et 10 %, respectivement, chez les femmes non vaccinées. Les TMG étaient significativement plus élevés chez les femmes vaccinées par rapport à celles non vaccinées.

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
Hurt 2016 (29)	V: 17-26	États-Unis (Département de la défense) Quadrivalent	2091		<ul style="list-style-type: none"> Parmi les sujets séronégatifs aux PVH 6, 11, 16 et 18 avant la vaccination, 99,8 % de ceux ayant reçu trois doses, 100 % de ceux ayant reçu deux doses et 100 % de ceux ayant reçu une dose présentaient une séroconversion contre les quatre types après la vaccination.
Efficacité contre les verrues anogénitales					
Herweijer 2014 (48)	V: 10-19 R: 10-24	Suède Quadrivalent		Oui	<ul style="list-style-type: none"> 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). 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. 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.
Blomberg 2015 (47)	V: 12-27 R: 12-27	Danemark Quadrivalent		Oui	<ul style="list-style-type: none"> 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.
DominiakFelden 2015 (85)	V: 10-21 R: 16-23	Belgique Quadrivalent		Non	<ul style="list-style-type: none"> 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).

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
Perkins 2017 (52)	V: 9-25 R: 9-25	États-Unis Quadrivalent		Oui	<ul style="list-style-type: none"> 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) ; mais 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. Résultats similaires avec un intervalle entre les doses > 5 mois pour 2 doses.
Navarro - Illana 2017 (49)	V: 14 R: 14-19	Espagne Quadrivalent		Non	<ul style="list-style-type: none"> 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).
Lamb 2017 (53)	V: 10-19 R: 10-27	Suède Quadrivalent		Oui	<ul style="list-style-type: none"> 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.
Hariri 2017 (50)	V: 16-17 (moyenne) R: 11-28	États-Unis Quadrivalent		Non	<p>Tampon de 6 mois après la dernière dose</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) <p>Tampon de 12 mois après la première dose</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (IC 0,20, 0,52). Aucune différence significative d'efficacité de 3 doses contre 1 dose : aHR = 0,63 (IC 0,37, 1,09).

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
Zeybek 2018 (51)	V: 9-26 R: 9-31	États-Unis Quadrivalent		Non	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (54)	V: 9-26 R: 10-33	Canada Quadrivalent		Non	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).
Efficacité contre les anomalies cervicales					
Gertig 2013 (86)	V: 12-19 R: 12-21	Australie Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN3/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).
Crowe 2014 (55)	V: 12-26 R: 11-31	Australie Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : lésions histologiques de haut grade</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). Périodes tampons de 1 à 12 mois : pas d'impact constant sur les estimations d'efficacité. Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination.
Pollock 2014 (87)	V: 15-17 R: 20-21	Écosse Bivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN3</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).

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
Brotherton 2015 (60)	V: 12-26 R: 12-30	Australie Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN3/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). 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 (62)	V: 11-20 R: 11-27	États-Unis Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : cytologie anormale quelconque</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). 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.
Kim 2016 (88)	V: 10-15 R: 18-21	Canada Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : cytologie de haut grade</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).
Cameron 2017 (89)	V: 14-17 R: 20-21	Écosse Bivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN 3</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (63)	V: 14-26 R: 18-34	États-Unis Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN3+, adénocarcinome in situ 3 : aRR = 0,64 (IC 0,48, 0,84) ; 2 : aRR = 0,97 (IC 0,67, 1,41) ; 1 : aRR = 1,90 (IC 0,65, 1,24)</p> <p>3e efficacité la plus élevée chez les sujets vaccinés aux plus jeunes âges</p>

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
Dehlendorff 2018 (61)	V: 13-30 R: 13-30	Danemark / Suède Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN2+/ AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> <16 ans : 3 doses IRR 0,23 (IC 0,11-0,49) ; 2 doses IRR 0,44 (IC 0,1-2,03) ; 1 dose IRR 0,23 (IC 0,01-5,24). • Résultats similaires chez les sujets vaccinés à 17-19 ans Aucune différence significative entre 2 et 3 doses avec dose 2 à au moins 5 mois d'intervalle après la dose 1 et âge à la vaccination < 20 ans
Verdoodt 2019 (56)	V: 12-16 R: 17-25	Danemark Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN3+/ AIS</p> <p>Résultats globaux par rapport à non vaccinés :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). 3 doses vs 1 dose : aIRR 0,95 (0,60, 1,51)
Brotherton 2019 (58)	V: 13-22 R: 15-22	Australie Quadrivalent		Oui	<p>Résumé des résultats : CIN2+</p> <ul style="list-style-type: none"> Résultats globaux par rapport à non vaccinés : 3 doses aHR = 0,59 (0,54-0,65) ; 2 doses aHR = 0,61 (0,52-0,72) ; 1: aHR = 0,65 (0,52-0,81) 3 doses vs 1 dose : aHR 0,91 (0,74, 1,13) <p>Résumé des résultats : CIN3+/AIS</p> <p>Résultats globaux par rapport à non vaccinés :</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 doses aHR = 0,43 (0,35-0,53) ; 2 doses aHR = 0,42 (0,27-0,64) ; 1: aHR = 0,66 (0,41-1,06) 3 doses vs 1 dose : aHR 0,66 (0,41, 1,05)
Johnson Gargano 2020 (57)	V: 12-26 R: 18-39	États-Unis Quadrivalent		Oui	<p>Résumé des résultats : CIN2+/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 doses aOR = 0,26 (0,20-0,35) ; 2 doses aOR = 0,45 (0,30-0,69) ; 1 dose aOR = 0,53 (0,37-0,76)
Rodriguez 2020 (59)	V: 9-26 R: 9-31	États-Unis Quadrivalent		Non	<p>Résumé des résultats : CIN2/3</p> <ul style="list-style-type: none"> Première dose à 15-19 ans 3 doses aHR = 0,66 (0,55-0,80) ; 2 doses aHR = 0,72 (0,54-0,95) ; 1 dose aHR = 0,64 (0,47-0,88)

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
Innes 2020 (64)	V: 14-21 R: 20-24	New Zealand Quadrivalent		Non	Résumé des résultats : histologie haut grade (min. 1 dose à <18 ans) <ul style="list-style-type: none"> 3 doses IRR = 0,66 (0,60–0,72) ; 2 doses IRR = 0,81 (0,63–1,03) ; 1 dose IRR = 1,10 (0,85–1,45)
Palmer 2019 (65)	V: 12-18+ R: 20-21	Écosse Bivalent		Non	Résumé des résultats : CIN3+ <ul style="list-style-type: none"> 2 doses aOR = 0,77 (0,48–1,24, 1 dose aOR = 1,19 (0,70–2,05)
Efficacité contre l'infection par le PVH					
Kavanagh 2014 (39)	V: 15–17 R: 20–21	Écosse Bivalent		Non	<ul style="list-style-type: none"> 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). Résultats similaires sous stratification selon l'âge au moment de la vaccination.
Cuschieri 2016 (40)	V: 15–17 R: 20–21	Écosse Bivalent		Non	<ul style="list-style-type: none"> 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).
Kavanagh 2017 (41)	V: 12–18 R: 20–21	Écosse Bivalent		Non	<ul style="list-style-type: none"> 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).
Chandler 2018 (42)	V: NA R: 14–26	États-Unis Quadrivalent		Non	<ul style="list-style-type: none"> 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).

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
Widdice 2019 (45)	V: Moyenne 15-16 R: 13-26 (men only)	États-Unis Quadrivalent		Non	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'efficacité significative pour > 1 dose Résultats similaires pour l'analyse limitée aux hommes vaccinés à ≥ 15 ans et aux hommes vaccinés avant le début de l'activité sexuelle, et aux hommes vaccinés après le début de l'activité sexuelle
Sonawane 2019 (46)	V: NA R: 18-26	États-Unis Quadrivalent		Oui	Différence de probabilité prédite par rapport aux non vaccinés : <ul style="list-style-type: none"> 3 doses aPD = -4,3 (-4,6, -4,0), 2 doses aPD = -1,7 (-2,4, -0,1), 1 dose aPD = -5,0 (-5,6, -4,5)
Markowitz 2020	V: ≤ 29 R: 20-29	États-Unis Quadrivalent		Oui	Résultats globaux par rapport aux non vaccinés : <ul style="list-style-type: none"> 3 doses aPR = 0,17 (0,11-0,26) ; 2 doses aPR = 0,15 (0,05-0,47) ; 1 dose aPR = 0,25 (0,10-0,62) Résultats pour ceux ayant reçu la première dose à > 18 ans : <ul style="list-style-type: none"> 3 doses aPR = 0,08 (0,04-0,15) ; 2 doses aPR = 0,07 (0,01-0,47) Efficacité similaire sous schéma à trois, deux et une dose(s)
Batmunkah 2020	V: 11-17 R: 16-26	Mongolia Quadrivalent		Non	1 dose aPR = 0,08 (0,01-0,56) par rapport aux non vaccinés.

Remarque : GSK 2vPVH, vaccin anti-PVH bivalent ; Merck 4vPVH, vaccin anti-PVH quadrivalent ; Merck 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 ; CIN2/3(+), néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (ou pire) ; 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 ; PR, ratio de prévalence ; RR, risque relatif ; V, vaccination ; vs, versus.

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

Nom de l'étude (pays)	Type de données	Vaccin(s)	Brève description	2020	2021			2022				2023				2024				2025	2026						
				T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4							
DoRIS Tanzanie	Immuno-génicité	HPV2 et HPV9	Filles 9-14 ans randomisées à 1, 2 ou 3 doses HPV2 ou HPV9; n=155 / groupe		★ a. 24 mois	★ b. Immunobridge à CVT/IARC India	★ c. 36 mois																				
KEN SHE Kenya	Efficacité (cr virologique)	HPV2 vs HPV9 vs MenACWY (delay HPV)	Filles 15-20 ans randomisées à 1 dose HPV2, HPV9 ou MenACWY ; n=750 / groupe ; dose 2 différée planifiée				★ 18 mois															★ An 3					
HANDS Gambie	Immuno-génicité	HPV9	Filles 4-8 ans et 9-14 ans randomisées à 1 ou 2 doses ; filles 15-26 ans 3 doses ; n=344 / groupe																				★ 24 mois	★ 36 mois			
Primavera Costa Rica	Immuno-génicité	HPV2 et HPV4	Filles 10-13 ans 1 dose HPV2 immunobridge aux femmes 18-25 ans 3 doses HPV4 ; n=520 / groupe																				★ 24 months mois	★ 36 mois			
ESCUDDO Costa Rica	Efficacité (cr virologique)	HPV2 et HPV9	Filles 12-16 ans randomisées à 1 ou 2 doses HPV2 ou HPV9 ; n=5000 / groupe																					★ 48 months	★		
India IARC Inde	Efficacité (cr virologique et histologique)	HPV4	Filles 10-18 ans ont reçu 1, 2, 3 doses HPV4 ; n=17586, n 1 dose=4980				★ Critère d'infection persistante à ~2500 sujets 1 dose																	★ Critère d'infection persistante à 3500+ sujets 1 dose ; critère de CIN 2+ à 1500+ sujets 1 dose	★ Critère d'infection persistante à ~4000 sujets 1 dose	★ Critère de CIN 2+ à 3500+ sujets 1 dose dépistés	
CVT Costa Rica	Efficacité jusque AN11 / Immuno-génicité	HPV2 vs contrôle	Femmes 18-25 ans ont reçu 1, 2, ou 3 doses HPV2 ; n=3727, n 1 dose=196																					★ Suivi 14/16 ans			
Étude d'impact thaïlandaise Thaïlande	Efficacité (cr virologique)	HPV2	Filles en 8e année reçoivent 1 ou 2 doses ; n~8000 / groupe enquêtes de prévalence filles 10e, 12e année ; n=2400 / année x 2 provinces																					★ An 2	★ An 3		
HOPE Afrique du Sud	Efficacité (cr virologique)	HPV2	Enquêtes de prévalence en série filles 17-18 ans : cohortes non vaccinées (17-18 ans), 1 dose rattrapage (15-16 ans) et 2 doses routine (9 ans) ; n>3260																						★ 1 dose prélim.	★ Données d'enquête 1 dose compl. (VIH+ compris)	★ An 3

■ ERC
 ■ ERC non randomisés
 ■ Études impact/efficacité
 ★ Résultats intermédiaires
 ★ Résultats finaux

Références

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1–H31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
2. Globocan W-I. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf> 2018.
3. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3:S3):11–25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.111>.
4. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, 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*. 2017;389(10071):861–870. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31795-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31795-0).
5. WHO position paper on human papillomavirus vaccines - October 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014;89(43):465–492. <https://www.who.int/wer/2014/wer8943/en/>.
6. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Working Group on Potential Contribution of Human Papillomavirus (HPV) Vaccines and Immunization Towards Cervical Cancer Elimination: Background Document and Report to SAGE. Geneva: WHO; 2019. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/1_HPVS_SAGE2019WG_for_SAGE.pdf.
7. Garland SM, Stanley MA, Giuliano AR, et al. IPVS statement on “temporary HPV vaccine shortage: implications globally to achieve equity.” *Papillomavirus Research*. 2020;9:100195. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100195>.
8. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F123–F138. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.108>.
9. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4768–4773. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.079>.
10. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F83–F87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.106>.
11. Dobson SR, McNeil S, Dionne 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):1793–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>.
12. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, 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. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(12):1255–1261. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000460>.
13. Nygard M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015;22(8):943–948. <https://doi.org/10.1128/cvi.00133-15>.
14. Roteli-Martins CM, Naud P, de Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(3):390–397. <https://doi.org/10.4161/hv.18865>.
15. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, 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: Oncology*. 2016;17(1):67–77. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00414-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00414-3).
16. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, 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*. 2020;38(6):1302–1314. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>.
17. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, et al. A single human papillomavirus vaccine dose improves B cell memory in previously infected subjects. *EBioMedicine*. 2016;10:55–64. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.042>.
18. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, 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):4783–4791. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.087>.
19. Sankaranarayanan R, Bhatla N, Nene BM, Basu P. Single-dose efficacy using the bivalent HPV vaccine: Early results from an Indian study. *HPV World*. 2017;1(22):20-2. <https://www.hpvworld.com/articles/single-dose-ef-cacy-using-the-bivalent-hpv-vaccine-early-results-from-an-indian-study/>
20. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(19):1444–1451. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr319>.
21. Safaeian M, Porras C, Pan Y, 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 Prevention Research*. 2013;6(11):1242–1250. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0203>.

22. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, 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. *Lancet: Oncology*. 2015;16(7):775–786. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00047-9).
23. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5(5):CD009069. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009069.pub3>.
24. 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.
25. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, et al. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1030–1037. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa010>.
26. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, et al. Durability of protection afforded by fewer doses of the HPV16/18 vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(2):205–212. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx158>.
27. LaMontagne DS, Mugisha E, Pan Y, et al. Immunogenicity of bivalent HPV vaccine among partially vaccinated young adolescent girls in Uganda. *Vaccine*. 2014;32(47):6303–11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.071>.
28. Pasmans H, Schurink-Van't Klooster TM, Bogaard MJM, et al. Long-term HPV-specific immune response after one versus two and three doses of bivalent HPV vaccination in Dutch girls. *Vaccine*. 2019;37(49):7280–7288. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.066>.
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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930146/>.
30. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(7):1183–1191. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1040>.
31. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(7–8):1980–1985. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1605278>.
32. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03431246: Persistence of Anti-HPV After a Single Dose of Gardasil and the Effect of a Dose of Gardasil-9 When Administered 3-8 Years Later. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03431246>. Accessed June 30, 2019.
33. Sauvageau C, Panicker G, Unger ER, et al. Priming effect of bivalent and quadrivalent vaccine for HPV 31/33/45/52: an exploratory analysis from two clinical trials. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2020;16(3):590–594. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669413>.
34. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02567955: Immunogenicity and Safety of Gardasil-9 and Cervarix When Administered to 9-10-year-old Subjects According to 0-6 Month Schedule. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02567955>. Accessed June 30, 2019.
35. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(7):852–859. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw865>.
36. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, et al. Selective persistence of HPV cross-neutralising antibodies following reduced-dose HPV vaccine schedules. *Vaccines*. 2019;7(4):200. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040200>.
37. Toh ZQ, Cheow KWB, Russell FM, 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 Infectious Diseases*. 2018;5(7):ofy147. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy147>.
38. 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 Pt A):4806–4815. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.057>.
39. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, 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. *British Journal of Cancer*. 2014;110(11):2804–2811. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.198>.
40. 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. *British Journal of Cancer*. 2016;114(11):1261–1264. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.97>.
41. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, 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: Infectious Diseases*. 2017;17(12):1293–1302. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30468-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30468-1).
42. Chandler E, Ding L, Gorbach P, et al. Epidemiology of any and vaccine-type anogenital human papillomavirus among 13-26-year-old young men after HPV vaccine introduction. *Journal of Adolescent Health*. 2018;63(1):43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.01.005>.

43. Batmunkh T, Dalmau MT, Munkhsaikhan ME, et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination. *Vaccine*. 2020;38(27):4316–4324. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.041>.
44. Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(6):910–918. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz555>.
45. Widdice LE, Bernstein DI, Franco EL, et al. Decline in vaccine-type human papillomavirus prevalence in young men from a Midwest metropolitan area of the United States over the six years after vaccine introduction. *Vaccine*. 2019;37(45):6832–6841. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.052>.
46. Sonawane K, Nyitray AG, Nemutlu GS, Swartz MD, Chhatwal J, Deshmukh AA. Prevalence of human papillomavirus infection by number of vaccine doses among US women. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1918571. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18571>.
47. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(5):676–682. <https://doi.org/10.1093/cid/civ364>.
48. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014;311(6):597–603. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.95>.
49. 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):3342–3346. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.080>.
50. Hariri S, Schuler MS, Naleway AL, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health-plan enrollees, United States. *American Journal of Epidemiology*. 2018;187(2):298–305. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx253>.
51. 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. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018;22(3):189–194. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000401>.
52. 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. *Sexually Transmitted Diseases*. 2017;44(6):365–370. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000615>.
53. Lamb F, Herweijer E, Ploner A, 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. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015021>.
54. 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. *Sexually Transmitted Diseases*. 2018;45(4):254–259. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000742>.
55. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1458>.
56. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;70(4):608–614. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz239>.
57. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 doses of human papillomavirus vaccine against high-grade cervical lesions positive for human papillomavirus 16 or 18. *American Journal of Epidemiology*. 2020;189(4):265–276. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz253>.
58. Brotherton JMI, Budd A, Rompotis C, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: a national cohort analysis. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100177. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100177>.
59. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. *Cancer*. 2020;126(8):1656–1667. <https://doi.org/10.1002/cncr.32700>.
60. 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 Research*. 2015;1:59–73. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.05.005>.
61. Dehlendorff C, Sørensen P, Baldur-Felskov B, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine*. 2018;36(43):6373–6378. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.011>.
62. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human papillomavirus vaccination and cervical cytology outcomes among urban low-income minority females. *JAMA Pediatrics*. 2016;170(5):445–452. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3926>.

63. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, 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 & Adolescent Health*. 2018;2(10):707–714.
64. Innes CR, Williman JA, Simcock BJ, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on rates of abnormal cervical cytology and histology in young New Zealand women. *New Zealand Medical Journal*. 2020;133(1508):72–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945044/>.
65. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:11161. <https://doi.org/10.1136/bmj.11161>.
66. 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):3237–3242. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.098>.
67. 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*. 2015;350:g7584. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7584>.
68. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, 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):5845–5853. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.099>.
69. 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(5):685–688. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw227>.
70. Jit M, Laprise JF, Choi YH, Brisson M. Fewer than three doses of HPV vaccine. *Lancet: Oncology*. 2015;16(9):e423–e424. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00229-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00229-6).
71. Kim J. Could 1 dose be less efficacious than 2 doses but still be a great public health intervention? *HPV World*. 2017;1(30):26–28. https://www.hpvworld.com/media/29/media_section/0/5/1605/kim.pdf.
72. 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):4830–4836. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.023>.
73. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03180034: A Scientific Evaluation of One or Two Doses of Vaccine Against Human Papillomavirus: the ESCUDDO Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180034>. Accessed June 30, 2019.
74. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03675256: KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy - The KEN-SHE Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03675256>. Accessed June 30, 2019.
75. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03747770: A Community Intervention Effectiveness Study: Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine (CERVARIX) in Female School Students in Thailand. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747770>. Accessed June 30, 2019.
76. 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-africa> February 2019. Accessed June 30, 2019.
77. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02834637: A Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of Two HPV Vaccines in Tanzanian Girls. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834637>. Accessed June 30, 2019.
78. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03832049: A Randomized, Observer-blind, Non-inferiority Trial to Evaluate Alternative Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Schedules in Females in West Africa. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832049>. Accessed June 30, 2019.
79. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
80. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03309033: Fifteen Years of 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. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03309033>. Accessed June 30, 2019.
81. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT00867464: Extended Follow-up of Young Women in Costa Rica Who Received Vaccination Against Human Papillomavirus Types 16 and 18 and Unvaccinated Controls. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867464>. Accessed June 30, 2019.
82. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT00923702: Randomised Trial of Two Versus Three Doses of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in India. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00923702>. Accessed June 30, 2019.
83. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02568566: A Prospective, Single-Arm, Open-Label, Non-Randomized, Phase IIA Trial of a Nonavalent Prophylactic HPV Vaccine to Assess Immunogenicity of a Prime and Deferred-Booster Dosing Schedule Among 9-11 Year-Old Girls and Boys. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568566>. Accessed June 30, 2019.
84. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1038–1046. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa011>.

85. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132404>.
86. Gertig DM, Brotherton JML, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Medicine*. 2013;11:227. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-227>.
87. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *British Journal of Cancer*. 2014;111(9):1824–1830. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.479>.
88. Kim J, Bell C, Sun M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2016;188(12):E281–E288. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151528>.
89. Cameron RL, Kavanagh K, Cameron Watt DC, et al. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2017;71(10):954–960. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209113>.
90. Leung TF, Liu APY, Lim FS, 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(7):1689–1702. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1050570>.
91. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, 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):2411–2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17615>.
92. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03728881: Non-Inferiority Trial Comparing Immunogenicity From 1-Dose of Bivalent HPV Vaccine in Girls to 3-Doses of Quadrivalent Vaccine in Women: The PRIMAVERA-ESCUDDO Trial (“Puente de Respuesta Inmunológica Para Mejorar el Acceso a Vacunas y ERrAdicar el Cancer”). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03728881>. Accessed June 30, 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 : path.org/singledosehvpv.

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

Décembre 2020