

# Synthèse technique des données actuelles publiées sur la vaccination anti-HPV à dose unique



Photo: PATH/Gabe Bienczycki

## Introduction

**Les vaccins prophylactiques contre le papillomavirus humain (HPV) sont homologués depuis plus de 15 ans, initialement selon un schéma en trois doses sur une période de 6 mois. Plus récemment, ils le sont selon un schéma à deux doses chez les sujets de moins de 15 ans, après revue favorable des données concernant cette réduction posologique (entrée en vigueur en 2014) par le Groupe consultatif stratégique d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Les données probantes montrent aujourd'hui qu'une dose unique de vaccin anti-HPV offre une protection contre infection comparable à celle d'un schéma multidoses. Par conséquent, en juin 2022, le SAGE de l'OMS a publié une recommandation actualisée relative à l'administration d'une ou de deux doses de vaccin anti-HPV aux filles et jeunes femmes âgées de 9 à 20 ans.**

Le Consortium d'évaluation du vaccin anti-HPV à dose unique a été formé pour rassembler et synthétiser les données existantes et pour évaluer les nouvelles données sur le potentiel de la vaccination anti-HPV à dose unique. Depuis 2018, le Consortium rédige un rapport d'examen des données probantes actuellement publiées sur la vaccination anti-HPV à dose unique, en provenance d'essais d'efficacité et d'immunogénicité ainsi que d'autres études d'observation et de modèles mathématiques d'impact. Le Consortium commente aussi sur la robustesse de ces données et sur les lacunes qui subsistent. Le Consortium cherche à éclairer les stratégies de santé publique et à proposer des conseils programmatiques, et leurs implications.

Cette synthèse présente un aperçu de la 4<sup>e</sup> version du rapport d'examen des données, qui peut être consultée sur [path.org/singledosehvp](https://path.org/singledosehvp).

## Charge de morbidité liées aux HPV et du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus (CIC), causé par une infection persistante par les HPV, pose un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) (1). En 2020, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) estimait à près de 605 000 le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus et à plus de 341 000 de décès dus au cancer du col de l'utérus dans le monde, avec plus de 85 % des cas survenant dans les PRFI (2). Dans les pays disposant de programmes efficaces de dépistage, l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus ont diminué considérablement (3, 4). Cependant les programmes de dépistage sont inexistantes ou disponibles à une échelle réduite dans de nombreux PRI. Les femmes présentent souvent un stade avancé de la maladie, ayant comme conséquence des taux de morbidité et mortalité élevés.

En novembre 2020, l'OMS a lancé la stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique, avec les objectifs suivants pour 2030: (a) vaccination anti-HPV de 90 % des filles avant l'âge de 15 ans, (b) dépistage du cancer du col de l'utérus pour 70 % des femmes avant 35 et 45 ans, et (c) traitement de 90 % des femmes se présentant avec des lésions du col de l'utérus (5). En 2019, il était estimé que seulement 15 % de la population mondiale des femmes en âge d'être vaccinée contre les HPV avait reçu un schéma complet (5).

## Les vaccins anti-HPV

La prévention primaire du cancer du col de l'utérus est désormais possible grâce à la vaccination avec un des quatre vaccins anti-HPV homologués (Tableau I). Ces vaccins sont très efficaces pour prévenir des infections persistantes avec les génotypes vaccinaux, ces infections étant une condition nécessaire au développement du cancer du col de l'utérus (6).

Lorsque les vaccins anti-HPV sont administrés selon le schéma à deux doses, ils induisent une forte réponse immunitaire qui n'est pas inférieure à celle suscitée par un schéma à trois doses, pour lesquels une protection a été démontrée contre les infections par les HPV et les maladies qui en sont liées.

Tableau I. Résumé des vaccins anti-HPV disponibles

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

Remarque : HPV, papillomavirus humain ; VLP, pseudo-particule virale.

<sup>a</sup> Cervarix est une marque déposée de GlaxoSmithKline Biologicals, Belgique.

<sup>b</sup> Gardasil et Gardasil9 sont des marques déposées de Merck Sharp & Dohme Corp, États-Unis.

<sup>c</sup> Cecolin est une marque déposée de Xiamen Innovax Biotech Co. Limited, Chine.

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

Considérant les données actuelles sur l'immunogénicité et l'efficacité de la vaccination anti-HPV à dose unique par rapport soit à l'absence de vaccination ou à des schémas multidoses, le SAGE de l'OMS a approuvé en juin 2022 l'optimisation des schémas vaccinaux contre les HPV (7) comme suit:

- Schéma à une ou deux doses pour la cible primaire des filles âgées de 9 à 14 ans.
- Schéma à une ou deux doses pour les jeunes femmes âgées de 15 à 20 ans.
- Deux doses avec un intervalle de 6 mois pour les femmes de plus de 21 ans.
- Les personnes immunodéprimées, y compris celles atteintes du VIH, doivent recevoir trois doses si possible, et sinon, au moins deux doses

Le SAGE a exhorté les pays à introduire le vaccin anti-HPV pour le groupe cible primaire des filles âgées de 9 à 14 ans et, lorsque cela est possible et abordable, à donner la priorité au rattrapage des cohortes plus âgées et aux filles qui ont été manquées lors des vaccinations de cohortes multi-âges jusqu'à 18 ans. (8)

Une dose unique de vaccin anti-HPV devrait permettre 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 anti-HPV en raison d'obstacles financiers, logistiques ou autres, un schéma de vaccination à dose unique peut accélérer l'introduction des vaccins dans les calendriers nationaux de vaccination. La vaccination anti-HPV à dose unique permet également de réduire le risque de pénurie, comme celles rencontrées récemment, et de difficultés de distribution comme celles rencontrées lors de la pandémie de COVID-19.

## Données probantes actuelles sur l'administration d'une dose unique de vaccin anti-HPV

Les sources des données présentées dans cette synthèse comprennent des publications scientifiques a comité de lecture et traitent de:

- La justification biologique de la protection sous dose unique de vaccin anti-HPV, basée sur la réponse immunitaire au vaccin et l'information virologique.
- L'efficacité et l'immunogénicité d'une dose unique de vaccin anti-HPV démontrées dans des essais cliniques.
- Données d'évaluations immunologiques et d'efficacité des vaccins après l'homologation et d'autres études d'observation.
- La modélisation mathématique de l'impact de schémas de vaccination anti-HPV à doses réduites.

### Justification de la vaccination anti-HPV à dose unique

La réponse immunitaire avec des taux d'anticorps élevés, constants et durables est bien documentée pour les trois vaccins anti-HPV homologués dans de nombreux pays (9). Chez les jeunes femmes en bonne santé, les taux de séroconversion sont pratiquement de 100 %. La réponse immunitaire chez les préadolescents est plus élevée (9-11). La stabilité de la réponse des anticorps pour une période de 10 ans après la vaccination est unique pour un vaccin sous-unitaire (12,13). Ce schéma de réponse en anticorps est aussi observé avec une seule dose du vaccin (14, 15).

### Essais cliniques des vaccins anti-HPV

Des chercheurs de la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) et des collaborateurs ont réalisé un examen systématique de la littérature publiée entre le 1er janvier 1999 et le 14 août 2018 (16), suivi de recherches ultérieures d'articles pertinents publiés entre le 14 août 2018 et le 4 février 2022. L'examen systématique avait pour but d'identifier des essais cliniques dans lesquels les sujets avaient reçu soit une seule dose, aucune ou plusieurs doses de vaccin anti-HPV, ainsi que ceux évaluant des schémas à doses multiples dans lesquels certains sujets n'avaient reçu qu'une dose unique faute d'avoir compléter le schéma. Des 6 523 publications identifiées par recherches de base de données et manuelles, sept articles ont été retenus. Les recherches actualisées en 2021 et 2022 ont permis d'identifier trois articles additionnels. Ainsi, au total, dix articles rapportant des résultats sur la vaccination anti-HPV à dose unique ont été identifiés.

Lors de cet examen systématique, il n'y avait aucun essai randomisé et contrôlé (ERC) spécifiquement conçus pour comparer l'immunogénicité ou l'efficacité d'un schéma de vaccination anti-HPV à dose unique, à des schémas de vaccination à deux et trois doses. Dans le cadre d'une petite étude randomisée de dix femmes aux États-Unis, les participantes ont été réparties en deux groupes : un groupe recevant une dose de vaccin anti-HPV et l'autre groupe non vacciné. L'objectif était d'évaluer si l'immunité naturelle influençait le taux d'anticorps après vaccination à dose unique. L'étude conclut que la vaccination anti-HPV à dose unique augmente l'immunité naturelle existante (17).

Les neuf autres articles décrivent des observations émanant d'ERC, où les participantes n'avaient pas achevé leur schéma assigné de deux ou trois doses et dérivent de trois essais cliniques : trois articles de l'IARC India HPV Trial (18-20), cinq de Costa Rica Vaccine Trial (CVT) (21-23), et un sur les données combinées du CVT et de PApilloma TRIal against Cancer In young Adults (PATRICIA) (24). Les données de ces études ont été qualifiées d'observationnelles car le nombre de doses de vaccin anti-HPV reçues ne correspondait pas à celui de la répartition aléatoire.

Deux essais randomisés prospectifs portant sur la vaccination anti-HPV à dose unique ont été récemment publiés et inclus dans cette synthèse. Ces essais n'ont pas été relevés dans l'examen systématique n'ayant pas été publiés au moment de la recherche la plus récente. Ces études, l'essai KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy (KEN SHE) (25) et Dose Reduction Immunobridging and Safety study of two HPV vaccines in Tanzanian girls (DoRIS) (26, 27), sont les premières études à rapporter des résultats pour des participantes randomisées de façon prospective à recevoir une dose de vaccin anti-HPV ou un comparateur (vaccin témoin actif dans le cadre de l'essai KEN SHE ; deux ou trois doses de vaccin anti-HPV dans l'essai DoRIS). KEN SHE est le premier essai randomisé à présenter des données d'efficacité et DoRIS, le premier à rapporter des données d'immunogénicité sur une seule dose de vaccin anti-HPV.

## Données d'efficacité des essais cliniques

Les données d'efficacité les plus significatives sur la vaccination anti-HPV à dose unique proviennent de l'essai KEN SHE lancé en 2018, ainsi que des données d'observation de deux essais indépendants lancés, respectivement, en 2004 et en 2009 au Costa Rica (CVT) et en Inde (IARC India HPV Trial).

L'essai KEN SHE est un essai d'efficacité randomisé, multicentrique, contrôlé et en double aveugle comparant une dose unique du vaccin anti-HPV nonavalent de Merck (9vHPV) ou du vaccin anti-HPV bivalent de GSK (2vHPV) à une dose d'un vaccin témoin (vaccin antiméningococcique) mené au Kenya (28). Au total, 2 275 filles et femmes sexuellement actives âgées de 15 à 20 ans ont été recrutées.

18 mois après vaccination, un total de 38 nouvelles infections persistantes furent détectées dans la cohorte HPV 16/18 en intention de traiter modifiée (mITT) : une dans chacun des groupes 2vHPV et 9vHPV, et 36 parmi le groupe de vaccin antiméningococcique. L'incidence des infections persistantes à HPV 16/18 était de 0,17 pour 100 années-femmes dans les groupes vaccinés contre le HPV, en contraste 6,83 pour 100 années-femmes dans le groupe témoin. L'efficacité du vaccin (EV) du 2vHPV était de 97,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 81,7 %-99,7 %,  $p < 0,0001$ ) et celle du 9vHPV était de 97,5 % (IC à 95 % : 81,6 %-99,7 %,  $p < 0,0001$ ). Dans la cohorte HPV 16/18/31/33/45/52/58 mITT, un total de 33 nouvelles infections persistantes furent détectées : quatre dans le groupe 9vHPV et 29 dans le groupe ayant reçu le vaccin antiméningococcique. L'incidence des infections persistantes à HPV 16/18/31/33/45/52/58 était de 1,03 pour 100 années-femmes dans le groupe 9vHPV, en contraste 9,42 pour 100 années-femmes dans le groupe ayant reçu le vaccin témoin. L'EV du 9vHPV pour les HPV 16/18/31/33/45/52/58 était de 88,9 % (IC à 95 % : 68,5 %-96,1 %,  $p < 0,0001$ ) (28).

La vaccination à dose unique était efficace à environ **98%** pour prévenir l'apparition d'une nouvelle infection persistante par les HPV 16/18.

L'essai KEN SHE est toujours en cours afin de continuer l'évaluation d'efficacité jusqu'à mois 36 après la vaccination.

L'essai CVT a été mené par l'US National Cancer Institute et l'Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas. Il s'agissait d'un essai clinique de phase III, communautaire et randomisé, lancé avant l'homologation des vaccins anti-HPV. Il comprenait également une étude de suivi à long terme. Au total, 7 466 femmes âgées de 18 à 25 ans furent recrutées et reçurent, de façon aléatoire, un schéma à trois doses à 0, 1 et 6 mois soit le vaccin GSK 2vHPV, soit un vaccin témoin (vaccin contre l'hépatite A). Des sujets enrôlés, 20 % n'avait pas reçu trois doses. Les participantes furent suivies pendant 4 ans (29). À la fin de la phase en aveugle randomisée de l'étude, la majorité des participantes du groupe HPV fut recrutée pour participer au pour un total de 11 années après la dose initiale. Un nouveau groupe témoin de dépistage fut recruté, présentant, par rapport au groupe HPV, des similarités concernant les caractéristiques importantes qui déterminent le risque d'acquisition d'un HPV (30).

Quatre ans après la vaccination initiale, l'efficacité d'une dose du vaccin GSK 2vHPV était comparable à celle de trois doses en ce qui concerne la prévalence cumulative d'infections persistantes (12 mois ou plus) (17). Pour les femmes dont le test ADN était négatif avant la première vaccination, l'efficacité sur 4 ans contre les infections par les HPV 16 ou 18 persistantes pendant au moins 6 mois était pour trois doses = 84 % (IC à 95 % : 77%-89 %) ; deux doses = 81 % (IC à 95 % : 53 %-94 %) ; et une dose = 100 % (IC à 95 % : 79 %-100 %).

Résultats suggérant une protection contre les HPV 16 et 18 furent aussi observés 7 ans après la vaccination initiale. De plus, dans cette étude, la prévalence des HPV 31, 33 et 45 était similaire dans les groupes ayant reçu trois doses (2,3 % ; IC à 95 % : 1,8 %-3,1 %), deux doses (0,6 mois ; 0,0 % ; IC à 95 % : 0,0 %-3,7 % ;  $p = 0,26$  par rapport à trois doses) et une dose unique (1,5 % ; IC à 95 % : 0,3 %-4,8 % ;  $p = 0,77$  par rapport à trois doses) 7 ans après la vaccination initiale (31).

Après 11 ans de suivi, l'efficacité du vaccin contre la prévalence d'infections par HPV 16 ou 18 était de 80 % (IC à 95 % : 70,7 %-87,0 %) pour trois doses, 84 % (IC à 95 % : 19,5 %-99,2 %) pour deux doses et 82 % (IC à 95 % : 40,2 %-97,0 %) pour une dose unique. La protection partielle contre les HPV 31, 33 et 45 était maintenue. Par contre, l'acquisition des types de HPV non prévenus par le vaccin était similaire entre les femmes vaccinées et celles qui ne l'était pas, indiquant que la différence de taux d'infection n'était pas attribuable à une différence d'exposition aux HPV (21, 23, 30).

L'efficacité d'une dose unique du vaccin GSK 2vHPV était similaire dans l'essai PATRICIA, effectué sous le parrainage de GlaxoSmithKline Biologicals. Une analyse combinant les données des études CVT et PATRICIA fut menée post hoc comprenant 12 013 femmes âgées de 15 à 25 ans compara les sujets ayant reçu moins de doses que le nombre recommandé à ceux qui avaient reçu le schéma à trois doses. Il n'y avait aucune différence d'efficacité sur un suivi médian

de 4 ans entre une, deux et trois doses du vaccin GSK 2vHPV contre les infections persistantes causées par sérotypes vaccinaux (24), ce qui confirme les observations initiales de l'essai CVT.

L'IARC India HPV Trial était un essai multicentrique randomisé par grappes visant à évaluer l'efficacité de deux comparée à trois doses du vaccin quadrivalent (Merck 4vHPV). Initialement, l'étude planifiait de recruter 20 000 filles, âgées de 10 à 18 ans, et à les répartir de façon aléatoire dans des groupes recevant soit deux doses, soit trois doses du vaccin. En avril 2010, l'étude fut suspendue pour raisons sans lien avec l'essai. Par conséquent, certaines participantes n'ont pas reçu le schéma de vaccination qui leur était attribué. Ces participantes ont néanmoins continué le suivi d'efficacité. De ce fait, l'étude, qui avait recruté 17 739 filles avant la suspension, comptait quatre groupes de sujets vaccinés : 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 2 mois d'intervalle) et 4 950 (28 %) en avaient reçu une par défaut. Les groupes par défaut comprenaient les filles qui n'avaient pu achever leur schéma de vaccination. Le suivi fut effectué conformément au protocole mais sans autre vaccination (20).

Le nombre de nouveaux cas d'infections et d'infections persistantes par les HPV 16/18 dans les 10 ans suivant la vaccination basse dans tous les groupes d'étude vaccinés, et nettement plus bas chez les sujets vaccinés que dans les groupes témoins non vaccinés. Des cas d'infection à HPV 16/18 persistant au moins 10 mois ont été détectés chez une seule participante de chaque groupe, correspondant à pour une dose unique (0,0 %, IC à 95 % : 0,0 %–0,3 %), deux doses (0,1 %, IC à 95 % : 0,1 %–0,4 %) et trois doses (0,1 %, IC à 95 % : 0,0 %–0,4 %), par contraste dans 32 participantes du groupe témoin non vacciné (2,5 %, IC à 95 % : 1,7%–3,6%). Après ajustement en fonction d'un score de risque de maladie, l'EV contre infections persistantes à HPV 16/18 était de 95,4 % (IC à 95 % : 85,0 %–99,9 %) pour une dose unique, 93,1 % (IC à 95 % : 77,3 %–99,8 %) pour deux doses, et 93,3 % (IC à 95 % : 77,5 %–99,7 %) pour trois doses (20).

Parmi les femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus, aucun cas de CIN2 ou CIN3 positif aux HPV 16/18 ou de CIC ne fut détecté. À titre de comparaison, trois cas de CIN2 et CIN3 positifs aux HPV 16/18 furent détectés parmi les participantes du groupe témoin non vacciné. Un cas de CIC fut identifié dans le groupe témoin, mais celui-ci n'était associé aux HPV 16/18 (20).

## Données d'immunogénicité des essais cliniques

L'immunogénicité d'une seule dose de vaccin anti-HPV a été évaluée dans l'essai DoRIS (26, 27), ainsi que dans les essais CVT (31) et IARC India HPV Trial (20).

DoRIS est un essai d'immunogénicité et d'immunobridging randomisé et contrôlé, sans insu, comparant une dose à deux doses et trois doses du vaccin Merck 9vHPV ou du vaccin GSK 2vHPV chez des filles âgées de 9 à 14 ans en Tanzanie. Les co-objectifs principaux de l'essai étaient les suivants: (a) déterminer si une dose unique de vaccin anti-HPV produit des réponses immunitaires non inférieures à celles qui suivent l'administration de deux et trois doses lorsqu'elles sont administrées à des filles séronégatives pour le VIH âgées de 9 à 14 ans dans une région où le paludisme est endémique, et (b) démontrer la non-infériorité des titres moyens géométriques (TMG) des anticorps anti-HPV 16/18 au mois 24 en comparant le schéma à dose unique de chaque vaccin avec les cohortes historiques de femmes âgées de 10 à 25 ans ayant reçu une seule dose, pour lesquelles l'efficacité fut démontrée.

Au total, 930 filles furent recrutées. La non-infériorité du taux de séroconversion pour les anticorps anti-HPV 16 pour une dose par rapport à deux ou trois doses des deux vaccins fut démontrée au 24e mois. Bien que ce ne fut le cas pour les anticorps anti-HPV 18,  $\geq 98$  % des filles dans les groupes à dose unique des deux vaccins étaient positives pour les anticorps anti-HPV 18 au mois 24. Les titres d'anticorps anti-HPV 16/18 étaient plus bas dans les groupes à dose unique que dans les groupes multidoses. Cependant, aucune différence n'a été constatée entre les schémas à une, deux et trois doses en ce qui concerne l'indice d'avidité moyen géométrique des anticorps anti-HPV 16 ou 18 pour les deux vaccins (26).

Pour l'évaluation de l'objectif d'immunobridging, CVT et IARC India HPV Trial ont été sélectionnés car il s'agit des deux seules études à grande échelle ayant évalué l'efficacité d'un schéma à dose unique (bien que non randomisées) avec un

*L'efficacité du vaccin était comparable*

**quel que soit  
le schéma  
posologique**  
(1, 2 ou 3 doses)

**Les données indiquent que  
l'efficacité d'une dose unique  
de vaccin anti-HPV peut  
s'appliquer à d'autres régions  
géographiques dans le groupe  
d'âge ciblé des**

**9–14**  
**ans.**

## Niveau d'anticorps induit

# 10x

plus élevé après une dose unique qu'après une infection naturelle.

suivi à long terme (9-11 ans). Les taux d'anticorps parmi les sujets ayant reçu une dose unique de 2vHPV dans l'essai DoRIS étaient plus élevés et non inférieurs à ceux des sujets ayant reçu une dose unique de 2vHPV dans l'essai CVT, avec des rapports de TMG (DoRIS/CVT) de 1,30 (IC à 95 % : 1,00–1,68) pour HPV 16 et de 1,23 (IC à 95 % : 0,95–1,60) pour HPV 18. De même pour les sujets ayant reçu une dose unique de 9vHPV dans l'essai DoRIS comparés à ceux des sujets ayant reçu une dose unique de 4vHPV dans l'essai indien, avec des rapports de TMG (DoRIS/IARC India) de 2,05 (IC à 95 % : 1,61–2,61) pour le HPV 16, et de 2,57 (IC à 95 % : 2,02–3,27) pour le HPV 18 (27).

Un autre immunobridging est prévu entre les essais DoRIS et KEN SHE.

Dans l'étude CVT, les femmes ayant reçu une dose unique de 2vHPV, le taux de séroconversion était de 100 % et les titres d'anticorps anti-HPV de type 16 et 18 (évalués par essai d'immuno-absorption enzymatique, ou « ELISA ») étaient nettement plus élevés que ceux des femmes non vaccinées mais naturellement infectées, 4 ans après la vaccination initiale (31). Les niveaux d'anticorps anti-HPV 16 ou 18 ne présentaient pas de baisse qualitative entre 4 et 11 ans, indépendamment du nombre de doses administrées, bien que les titres après dose unique restent significativement inférieurs qu'après deux et trois doses. Les titres après dose unique étaient environ quatre fois inférieurs à ceux des femmes ayant reçu trois doses mais restent stables jusqu'à 11 ans après la vaccination (22). L'avidité des anticorps du vaccin à pseudo-particules virales (VLP) contre le HPV 16, une mesure de la qualité de la réponse en anticorps, a été mesurée aux années 4 et 7. Celle-ci augmente avec le nombre de doses de vaccin anti-HPV reçues mais, pour le même dosage, reste stable entre les années 4 et 7 (31).

Dans l'essai IARC India HPV Trial, toutes les filles des groupes vaccinés présentaient une séroconversion contre les HPV 16 et 18 et toutes restaient séropositives au mois 48, indépendamment du nombre de doses reçues (19). Les valeurs de l'indice d'avidité moyen géométrique des HPV 16 et 18 au mois 18 pour le groupe à dose unique n'étaient pas inférieures à celles du schéma à trois doses (15). La dose unique avait produit des concentrations détectables d'anticorps neutralisants contre les HPV 16 et 18, mais dans une mesure inférieure à celles induites par deux ou trois doses.

## Forces et limites des données sur la vaccination anti-HPV à dose unique issues de données d'essais cliniques

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

- Les essais KEN SHE et DoRIS sont les premiers essais randomisés de façon prospective concernant la vaccination anti-HPV à dose unique. L'attribution prospective d'une dose unique par rapport à des groupes de comparaison réduit considérablement le risque de biais observé dans de nombreuses études d'observation.
- L'essai KEN SHE était contrôlé par placebo, en aveugle, et a évalué les infections cervicales persistantes par les HPV comme critère d'évaluation principal, permettant une mesure directe d'EV.
- Les essais KEN SHE et DoRIS ont évalué les vaccins GSK 2vHPV et Merck 9vHPV.
- Tous les essais (KEN SHE, DoRIS, CVT et IARC India HPV Trial) présentent des taux élevés de rétention et les tests de laboratoire en aveugle.
- CVT et IARC India HPV Trial présentent des mesures fréquentes d'efficacité et d'immunogénicité sur une période prolongée après la vaccination.
- Pour CVT, un groupe témoin concomitant fut recruté en fin de phase randomisée et des analyses approfondies ont été effectuées pour exclure la plupart du biais et des facteurs de confusion potentiellement liés à une caractéristique commune aux femmes n'ayant reçu qu'une dose. Les analyses plus récentes du IARC India HPV Trial furent renforcées par la présence d'un groupe témoin non vacciné permettant de comparer des résultats cliniques et de contrôler pour conformité aux visites.
- La taille d'échantillon de tous les groupes (y compris celui à dose unique) dans l'IARC India HPV Trial est importante. Après l'arrêt de randomisation, les femmes n'ont pas électé de recevoir moins de doses.

Plusieurs limites se dégagent également des données sur la vaccination anti-HPV à dose unique d'essais contrôlés randomisés:

- Dans l'essai KEN SHE il n'y a pas de comparaison entre vaccination anti-HPV à dose unique et schéma multidose ; néanmoins, l'efficacité d'une dose unique contre les nouvelles infections persistantes par les HPV était d'environ 98 %.
- CVT et IARC India HPV Trial fournissent des observations imbriquées dans des essais cliniques dans lesquels les participantes n'ont pas été randomisées spécifiquement pour vaccination anti-HPV à dose unique.
- Pour CVT et l'essai PATRICIA, le groupe de femmes ayant reçu une dose unique du vaccin GSK 2vHPV était de taille limitée.
- Bien qu'initialement randomisé, le schéma de randomisation par dose n'a pu être maintenu dans l'IARC India HPV Trial, une fois le recrutement arrêté. Les différentes cohortes étaient comparables selon l'âge et équilibrées en fonction des attaques par les HPV non ciblés par le vaccin, mais plusieurs facteurs d'ordre sociodémographique différaient au moment du recrutement (18). Pour des raisons culturelles, les résultats cliniques ne furent mesurés que chez les femmes mariées, réduisant la taille de l'échantillon disponible pour 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 humorale ou cellulaire après une dose par rapport à deux ou trois doses de vaccin anti-HPV (tous schémas) ou par rapport à l'absence de vaccination. En août 2020, 11 articles furent identifiés publiant des résultats d'immunogénicité après l'administration d'une dose unique de vaccin anti-HPV : un article pour chacun des pays suivants : Ouganda, Pays-Bas et Mongolie ; deux articles pour les États-Unis ; et trois articles pour le Canada et les Fidji (32-42).

Dans toutes les études, les sujets n'ayant reçu qu'une dose de vaccin anti-HPV résultait de n'avoir achevé le schéma prévu à multidose. Ces études mesuraient les taux de séropositivité d'anticorps liants et/ou neutralisants pour les génotypes ciblés par le vaccin anti-HPV administré ; toutes sauf celle du département de la Défense des États-Unis mesuraient aussi les niveaux d'anticorps. Les mesures dans le temps et les méthodes d'analyses utilisées variaient entre études. Deux études, (Fidji et Pays-Bas), ont évalué l'immunogénicité cellulaire.

En résumé, ces études démontrent que la vaccination anti-HPV à dose unique peut entraîner des taux élevés de séroconversion et une séropositivité soutenue aux HPV ciblés par les vaccins au cours du temps. Dans plusieurs études, les TMG après l'administration d'une dose de vaccin à des adolescentes étaient plus faibles qu'après deux ou trois doses. Néanmoins, un titre d'anticorps minimal suffisant pour la protection n'a été identifié. La pertinence clinique de ces différences est incertaine et les niveaux d'anticorps inférieurs observés dans les groupes à dose unique pourraient toujours s'avérer à protéger contre l'infection par les HPV. Les TMG après l'administration d'une dose unique étaient considérablement plus élevés que ceux induits par une infection naturelle. La mémoire immunitaire, mesurée dans les études des Fidji et du Canada par une réponse anamnesticque humorale après une dose additionnelle de vaccin anti-HPV, est 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 des États-Unis ont étendu les données disponibles à des populations exposées ou infectées par le VIH, ainsi qu'aux femmes plus âgées, respectivement. Parmi les participantes infectées par le VIH ou exposées au virus, dans l'étude PHACS les taux de séropositivité et des titres d'anticorps étaient sans différence significative entre une, deux ou trois doses du vaccin. Dans l'étude du département de la Défense, les femmes séro-naïves âgées de 17 à 26 ans atteignaient des taux de séroconversion très élevés (proches de 100 %) qui ne différaient pas en fonction du nombre de doses de vaccin reçues.

Chez les sujets d'une sous-cohorte des Fidji ayant reçu le vaccin Merck 4vHPV, les réponses immunitaires cellulaires furent détectées 6 ans après la vaccination, indépendamment du nombre de doses reçues. Les réponses spécifiques au HPV 16 étaient généralement similaires d'un groupe de dosage à l'autre, mais certaines réponses spécifiques au HPV 18 étaient inférieures dans les groupes qui avaient reçu une ou deux doses par rapport à trois doses. Les réponses cellulaires (spécifiques au HPV 16 aussi que bien qu'au HPV 18) étaient pour la plupart similaires entre les différents groupes de dosage après administration d'une dose du vaccin GSK 2vHPV. L'étude néerlandaise a constaté une tendance à la hausse de l'ampleur des réponses des lymphocytes B à mémoire et des lymphocytes T avec une augmentation du nombre de doses. Les implications cliniques de ces résultats cellulaires quant aux analyses humorales ne sont pas claires.

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

Les points forts des études d'immunogénicité menées hors essai sur des populations partiellement vaccinées sont les suivants:

- Certaines études ont utilisé les mêmes tests cliniques pour l'évaluation des réponses immunitaires que ceux utilisés dans les essais cliniques antérieurs sur les vaccins anti-HPV, permettant ainsi la comparaison des titres d'anticorps de femmes adultes ayant reçu une dose unique de vaccin anti-HPV et pour lesquelles l'efficacité en avait été démontrée.
- Certaines études présentaient de longues périodes de suivi, évaluant le plateau d'immunogénicité observé 24 mois après la vaccination initiale.
- Les participantes non vaccinées contre les HPV présentaient des titres d'anticorps inférieurs aux personnes qui avaient reçu une dose unique du vaccin. De plus, les participantes 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 ayant participé à des essais antérieurs sur les vaccins anti-HPV.
- L'étude américaine PHACS apporte des données sur une cohorte d'adolescentes séropositives pour le VIH, un sous-groupe pour lequel celles-ci étaient jusque-là manquantes, tandis que l'étude du département de la Défense présente des données sur les femmes vaccinées à un âge plus avancé par rapport aux autres études d'immunogénicité.

Limites:

- Aucune des études n'était un ERC ; par conséquent, il se puisse qu'il y ait des différences entre participantes dans les différents groupes de dosage. De plus, dans toutes les études, les sujets n'ayant reçu qu'une dose étaient ceux qui n'avaient pas achevé un schéma multidose.
- Les études en Ouganda et Fidji n'incluaient pas des données sur le comportement sexuel ; néanmoins, les participantes en Ouganda avaient 10 ou 11 ans au moment de la vaccination et donc la probabilité d'infections prévalentes avant la vaccination est très faible. L'étude PHACS aux US présente des données sur l'activité sexuelle et l'âge des participantes lors du premier rapport sexuel, mais les données ne sont pas stratifiées par nombre de doses reçues.
- La première étude au Québec ne comprend qu'un groupe de participantes ayant toutes reçu une dose unique du vaccin quadrivalent (Merck 4vHPV) suivie d'une dose additionnelle de vaccin nonavalent (Merck 9vHPV). La réponse immunitaire dans cette étude ne peut donc être comparée à celle de sujets non vaccinés ou ayant reçu plusieurs doses.
- Aux Pays-Bas, les participantes ayant reçu une ou deux doses avaient 12 ans au moment de la vaccination, alors que celles ayant reçu trois doses en avaient 16. Les différences dans la réponse immunitaire à une ou deux doses par rapport à trois peuvent donc paraître plus faibles que pour des groupes d'un âge comparable.
- L'étude en Mongolie ne comparait pas la vaccination anti-HPV à dose unique à un schéma multidose.
- Dans toutes les études les échantillons étaient de taille relativement petite, à l'exception de celle du département de la Défense des États-Unis, et ce particulièrement pour les groupes à dose unique.
- Plusieurs études ont mesuré les réponses immunitaires à un seul intervalle après la vaccination, de sorte que la cinétique de la réponse au cours du temps n'a pas pu être évaluée.

## Évaluations de l'efficacité du vaccin après l'homologation et autres données d'observation

Un examen systématique d'études sur l'efficacité des vaccins anti-HPV en fonction du nombre de doses a identifié 32 études publiées jusqu'à août 2020. La mise à jour de cet examen jusqu'à septembre 2021, a identifié 3 études supplémentaires pour un total de 35 articles (résumés dans le Tableau 2) (43). Sauf une évaluation, toutes les autres étaient dans le contexte d'un schéma recommandé de trois doses du vaccin GSK 2vHPV et/ou Merck 4vHPV. Une étude a évalué l'efficacité d'un schéma recommandé de deux doses.



Les caractéristiques principales de l'étude ont été relevées comme plan d'étude, âge de la population au moment de la vaccination et de l'évaluation des résultats, définition des cas, analyses statistiques et l'utilisation de périodes tampons (délai entre la vaccination et collection de résultats). Les principaux résultats mesurés étaient l'efficacité de la vaccination anti-HPV contre les infections (9 articles), les condylomes (10 articles) ou les anomalies cervicales (16 articles), en comparant l'incidence ou la prévalence des paramètres liés aux HPV entre les personnes vaccinées avec zéro, une, deux ou trois doses. Les études ne furent pas prises en compte, si la vaccination eu lieu dans le cadre d'un ERC (par ex., évaluations post hoc d'essais cliniques).

## Prévalence des HPV

---

Neuf études portant sur l'efficacité du vaccin contre infections prévalentes par les HPV ciblés par les vaccins (HPV 16 ou 18 ou HPV 6, 11, 16 ou 18) furent identifiées. Trois d'entre elles ont été menées en Écosse dans le cadre d'un programme de vaccination à trois doses avec le vaccin bivalent de GSK, une autre aux Pays-Bas dans le cadre d'un programme de vaccination à deux doses avec le vaccin bivalent de GSK, et quatre aux États-Unis, plus une en Mongolie, dans le cadre d'un programme de vaccination avec le vaccin quadrivalent de Merck (42, 44-51).

Des neuf études, sept concernaient des femmes. Deux études menées sur des femmes aux US ont conclu à une efficacité similaire pour trois, deux et une dose(s) de vaccin dans l'ensemble ou dans certaines analyses (48, 50). En Mongolie, l'étude portait sur des femmes ayant participé à une campagne de vaccination pilote avec le vaccin quadrivalent de Merck sous l'hospice du ministère mongolien de la Santé (42). Environ 6 ans après la vaccination initiale, l'étude comprenait un groupe de 118 filles n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin ainsi qu'un groupe de 357 filles non vaccinées, appariées en fréquence sur l'âge. La prévalence des HPV ciblés par le vaccin était plus basse dans le groupe vacciné ; le ratio de prévalence ajusté était de 0,08 (95 % ; IC à 95% : 0,01–0,56). Parmi les études en Écosse, la première étude a relevé une efficacité significative à trois doses, mais pas à deux ni à une dose (44). L'analyse était également stratifiée en fonction de l'âge au moment de la vaccination avec résultats similaires, c-a-d efficacité significative limitée pour un schéma à trois doses. Dans la deuxième étude, les auteurs ont sélectionné des femmes partiellement vaccinées (45). Une efficacité significative y a été observée pour trois, deux et une dose. Aucune de ces deux études n'a cependant comparé formellement l'efficacité de trois doses par rapport à un nombre réduit de doses et les intervalles de confiance des estimations d'efficacité à trois, deux et une dose(s) se chevauchaient. La troisième étude en Écosse utilisait la même surveillance que les deux premières, mais incluait des données jusque fin 2015. Une efficacité significative a été observée pour trois et deux doses, mais pas pour une dose (46). Dans l'étude aux Pays-Bas, après mise en place d'un schéma à deux doses du vaccin bivalent, les filles vaccinées à l'âge de 12-13 ans furent suivies de manière prospective à l'aide d'écouvillons vaginaux auto-prélevés pour tests ADN des HPV. L'EV ajustée de deux doses était de 84 % (IC à 95 % : 27,0 %–96,5 %) contre les nouvelles infections par HPV 16/18 (51).

Les deux études aux US dans une population masculine n'ont relevé aucune efficacité pour un minimum d'une dose et aucune différence dans la prévalence des HPV entre le nombre de doses (47, 49). Dans les deux études, le nombre d'hommes vaccinés était limité. Dans une des études, près de la moitié avaient commencé à avoir des rapports sexuels au même âge ou avant l'âge de vaccination.

## Condylomes

---

Les dix études identifiées sur les condylomes 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 de marqueurs de situation socioéconomique. Les études plus récentes considéraient quelques autres caractéristiques et plusieurs tenaient compte du comportement sexuel selon différentes mesures composites. La plupart des sujets ayant reçu deux doses en avait bénéficié à un intervalle de 2 mois.

Des dix études, sept comparaient trois, deux et une dose par rapport à la l'absence de vaccination. Les sept études conclurent que l'estimation ponctuelle d'efficacité était la plus haute pour trois doses et six ont constaté des estimations inférieures, mais une efficacité toujours significative pour deux doses. Cinq de ces sept études ont relevé une efficacité significative avec une dose (52-56). 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 deux doses (52, 54, 55, 57-59). Trois études ont examiné différentes périodes tampons (52, 55, 58); dans une étude, une période plus longue réduit les différences d'efficacité entre trois et deux doses (52). Des cinq études ayant examiné l'intervalle entre doses chez les sujets ayant reçu deux doses (54, 55, 57–59), trois ont relevé qu'un intervalle plus long changeait les estimations d'efficacité ou résultait en une efficacité similaire entre deux et trois et doses (54, 57, 59).

Les six études stratifiées en fonction de l'âge au moment de la vaccination ont toutes relevé que l'efficacité est plus importante chez les plus jeunes, sans toutefois d'évaluation formelle (52, 55–57, 59, 60). 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 indépendamment du nombre de doses (53). Une étude a relevé des estimations ponctuelles similaires d'efficacité après une, deux et trois doses chez les sujets vaccinés entre 15 et 19 ans (55).

## Anomalies cytologiques et histologiques du col de l'utérus

---

Des 16 études, 15 ont conclu sur l'efficacité de trois doses ; cinq ont observé une certaine efficacité d'un schéma à deux doses (61-68); et sept, ont relevé une efficacité d'un schéma à une dose dans certaines tranches d'âge ou dans les analyses à périodes tampons plus longues (62-67, 69). La plupart des sujets ayant reçu deux doses les avaient reçues à un intervalle d'un ou deux mois. Cinq études ont examiné les intervalles entre les deux doses : trois n'ont relevé aucun impact sur l'estimation d'efficacité (65-67), tandis qu'une autre a déterminé que les intervalles plus longs réduisaient la différence d'efficacité entre deux et trois doses chez les sujets vaccinés à l'âge de 16 ans ou plus jeunes (70) et la dernière uniquement dans l'un des groupes d'âge examinés (68).

Parmi les dix études ayant évalué l'efficacité en fonction du nombre de doses et stratifiées en fonction soit de l'âge au moment de la vaccination, ou de l'âge au moment de la mise en œuvre du programme de vaccination ou de la cohorte de naissance, ou qui étaient limitées à un âge plus jeune au moment de la vaccination, trois études ont montré une efficacité significative avec une, deux et trois doses, avec des estimations ponctuelles similaires indépendamment du nombre de doses dans certains groupes (63, 65, 66). Ces études, publiées en 2019 et en 2020, provenaient du Danemark, de l'Australie et des États-Unis. L'étude du Danemark était une étude de cohorte rétrospective utilisant des données liées au registre national et limitée aux personnes vaccinées avant ou à l'âge de 16 ans. Par rapport à l'absence de vaccination, les rapports de taux ajustés d'incidents CIN3+ adénocarcinome in situ étaient similaires pour trois, deux et une dose(s). L'étude en Australie était une étude de cohorte rétrospective. Pour CIN2+, les rapports de risque ajustés (RRa) étaient similaires quel que soit le nombre de doses : trois doses, 0,59 (IC à 95 % : 0,54–0,65) ; deux doses, 0,61 (IC à 95 % : 0,52–0,72) ; et une dose, 0,65 (IC à 95 % : 0,52–0,81). L'étude aux États-Unis était une étude de cohorte appariée rétrospective utilisant une base de données de demandes de remboursement de frais médicaux. Parmi les personnes vaccinées entre 15 et 19 ans, les rapports de risque (RR) pour CIN2+ étaient similaires quel que soit le nombre de doses : trois doses, 0,66 (IC à 95 % : 0,55–0,80) ; deux doses, 0,72 (IC à 95 % : 0,54–0,95) ; et une dose, 0,64 (IC à 95 % : 0,47–0,88). Une étude supplémentaire stratifiée en fonction de l'âge au moment de la vaccination a montré des estimations ponctuelles similaires quel que soit le nombre de doses, mais l'efficacité n'était significative que pour trois doses (70). Dans les six autres études, l'efficacité différait entre certains ou tous les schémas (62, 64, 67–69, 71).

## Forces et limites des données d'études d'observation après l'homologation

---

Les points forts des données des études d'observation sont leur envergure, les données sur les périodes tampons présentées dans certaines études et l'information relative aux intervalles entre les doses. Dans certaines études les analyses sont stratifiées en fonction de l'âge au moment de la vaccination, ou sont limitées aux sujets vaccinés à un âge plus jeune.

Parmi les faiblesses importantes de ces études et les réserves à considérer lors de l'interprétation des résultats, on retiendra les points suivants:

- Toutes ces études, sauf une, ont été menées dans le contexte d'une recommandation de trois doses. Les filles n'ayant reçu qu'une ou deux doses différaient de celles qui avaient observé le schéma recommandé. En raison de ces différences, les filles ayant reçu moins de doses étaient plus à risque d'infections HPV ou avaient subi antérieurement une infection. Cela mène à des résultats biaisés favorisant l'efficacité de trois doses par rapport à une ou à deux doses.
- Dans les études effectuées dans le contexte d'une recommandation de trois doses, la plupart des sujets ayant reçu deux doses en avaient bénéficié à un intervalle d'un (0, 1) ou de deux (0, 2) mois. Les études d'immunogénicité ont cependant observé des résultats avec deux doses non inférieures à ceux de trois doses, lorsque les deux doses étaient séparées d'environ 6 mois (11, 72, 73). Un intervalle prolongé semble favoriser la maturation des lymphocytes B et la seconde dose agit de ce fait comme une dose de rappel.
- Dans la plupart des études rétrospectives, il n'est pas possible d'identifier les sujets infectés 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 avec une efficacité vaccinale moindre pour des schémas avec moins que trois doses.

Des résultats importants concernant l'efficacité en fonction du nombre de doses sont ressortis de certaines des études récentes identifiées, qui étaient soit stratifiées en fonction de l'âge au moment de la vaccination, soit limitées aux personnes vaccinées à un âge plus jeune. Similairement à une étude qui se limitait aux personnes vaccinées dans un groupe d'âge plus jeune dans le premier examen systématique (53), ces études ont déterminé une efficacité élevée des schémas à une dose ou une efficacité similaire des schémas à une, deux et trois doses (48, 55, 63, 65, 66). Elles surmontent certaines des limites d'études précédentes, qui incluaient probablement de nombreuses femmes présentant une infection au moment de la vaccination. Il est important de continuer d'examiner les publications futures sur l'efficacité de la vaccination HPV en fonction du nombre de doses, surtout en ce qui concerne des études incluant des personnes vaccinées au début de l'adolescence

## Modélisation mathématique de l'impact de schémas posologiques réduits

Le nombre limité d'études publiées sur la modélisation des stratégies de réduction de dose (de trois à deux doses) pour les vaccins GSK 2vHPV, Merck 4vHPV et Merck 9vHPV a été examiné. L'objectif était d'identifier les principaux facteurs liés à l'impact des doses réduites et le rapport coût-efficacité. Quatre publications 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 2vHPV ou Merck 4vHPV et une avec le vaccin Merck 9vHPV (74-77). Ces analyses ont analysé (a) l'impact de la durée de protection, avec une durée soit équivalente soit 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 du col.

Des analyses comparatives de deux doses des vaccins GSK 2vHPV et Merck 4vHPV 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-HPV à deux doses, même avec un déclin de la protection vaccinale à 30, 20 ou 10 ans (78, 79). Toutefois, le gain apporté par une troisième dose variait considérablement en fonction de la durée de la protection de deux doses. Ces premières études suggèrent que la durée de protection offerte par des doses réduites est un facteur essentiel pour déterminer l'impact et le rapport coût-efficacité de la vaccination anti-HPV.

L'ensemble des analyses d'évaluation de la vaccination anti-HPV à deux doses montre que:

- Par rapport à l'absence de vaccination, la vaccination anti-HPV à deux doses procure des avantages considérables pour la santé et représente un bon investissement, même quand la durée de protection d'une dose réduite n'est que de 10 ans.
- L'impact sur la santé et le rapport coût-efficacité de l'ajout d'une troisième dose de vaccin dépendent de la durée relative de protection conférée par deux doses par rapport à trois.
- Pour ce qui est de l'impact sur la santé, le gain relatif de l'ajout d'une troisième dose est minime si la protection conférée par deux doses est de 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 conférée par 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 HPV 16 et 18, dans le contexte de la vaccination systématique limitée aux filles dans les pays à haut revenu (Royaume-Uni et États-Unis) (76, 77).

*Les schémas à dose unique peuvent  
présenter  
des économies  
significatives  
et peuvent aider à relever les défis globaux  
de distribution*

Une troisième analyse permet d'étendre les conclusions de l'analyse aux US par l'évaluation de l'impact sur la santé et le rapport coût-efficacité des vaccins à dose unique contre les HPV 16 et 18 en Ouganda (80). Une recherche documentaire exhaustive des analyses fondées sur des modèles, menée depuis l'achèvement de la dernière édition de l'Evidence Review, a identifié quatre analyses supplémentaires (une nouvelle publication évaluée par des pairs et trois analyses disponibles sous forme d'articles preprint dans medRxiv et SSRN) (81-84). Les thèmes suivants ressortent avec un nombre croissant d'analyses évaluant la vaccination anti-HPV à dose unique:

- *Par rapport à l'absence de vaccination, la vaccination anti-HPV à dose unique présente des avantages considérables pour la santé et représente un bon investissement, même à moindre efficacité vaccinale 80 % et avec une durée de protection réduite à 10 ans.*
- *L'impact et le rapport coût-efficacité de l'ajout d'une seconde dose dépendent de la durée de protection vaccinale du schéma à dose unique et, éventuellement, de la possibilité d'augmenter la couverture avec une dose unique par rapport à plusieurs doses.*
- *La plupart des avantages pour la santé de la vaccination à deux doses sont également obtenus avec la vaccination à dose unique, même si l'efficacité ou la durée de la protection sont moindres.*
- *Le nombre nécessaire à vacciner (NNV) pour éviter un cas de cancer du col de l'utérus est beaucoup plus bas dans les pays à faible revenu que dans les pays à haut revenu. Dans tous les contextes, le NNV avec une deuxième dose, pour éviter un cas de cancer du col de l'utérus, est très élevé.*
- *La vaccination à dose unique à l'âge de 9 ans et une seconde dose à l'âge de 14 ans (c'est-à-dire un intervalle prolongé de 5 ans) peut être aussi efficace que le schéma actuel à deux doses. Cette stratégie pourrait être l'une des plus efficaces.*
- *La mise en œuvre immédiate de la vaccination anti-HPV à dose unique est plus bénéfique pour la santé que d'attendre les résultats d'essais cliniques en cours sur l'efficacité du vaccin, qui seront disponibles dans 5 ans. En termes d'avantages pour la santé, il est plus important d'atteindre au cours de ces 5 années des cohortes qui, autrement, dépasseraient l'âge de vaccination.*

Une étude de modélisation publiée a évalué l'impact au niveau de la population du vaccin Merck 9vHPV à dose unique sur la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus et de la mortalité en Afrique du Sud, en incluant le statut VIH, le taux de CD4 et la couverture des traitements antirétroviraux (85).

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 du vaccin Merck 9vHPV à dose unique sur l'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité, suivant l'âge et au cours du temps, pour les filles âgées de 9 ans. Les auteurs concluent que le vaccin Merck 9vHPV à dose unique dans un contexte à haute prévalence du VIH peut favoriser de fortes réductions de l'incidence du cancer du col de l'utérus et de la mortalité associée ; ces réductions relatives sont indépendantes du statut VIH, du taux de CD4 ou de la couverture des traitements antirétroviraux.

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

Plusieurs études cliniques ont examiné la vaccination à dose unique et démontré des résultats qui défient la notion dogmatique selon laquelle tous les vaccins sous-unitaires à base de protéines exigent un schéma multidose. Les paragraphes qui suivent présentent quelques-unes des lacunes et questions fondamentales restantes concernant la stratégie à dose unique, et décrivent les études en cours pour les combler ou pour y répondre (Tableau 3 résume les études en cours, celles à venir avec leurs méthodes):

- **Durabilité de la protection:** les données actuelles démontrent qu'une dose unique de vaccin anti-HPV offre un niveau durable d'efficacité contre les infections persistantes par les HPV et/ou l'évolution d'une maladie à HPV pendant au moins 10 ans après la vaccination. L'essai KEN SHE est en cours et fournira des données supplémentaires sur la durée de la protection. L'essai IARC India HPV Trial est également en cours et suivra la population étudiée jusqu'à 15 ans après la vaccination. Ces études aideront à déterminer la durée de l'efficacité (et les niveaux d'efficacité au cours du temps). Des données sur la réponse immunitaire à long terme seront générées par les essais DoRIS, CVT et India IARC HPV Trial.
- **Efficacité d'une dose unique:** l'étude KEN SHE a démontré que 18 mois après l'administration du vaccin, une dose unique de vaccin anti-HPV est très efficace contre infections persistantes. Cette étude est en cours et produira des données supplémentaires dans un avenir proche (25).

Plusieurs autres ERC prospectifs en cours portent sur l'efficacité et/ou les réponses immunitaires d'un vaccin anti-HPV à dose unique par rapport soit aux schémas posologiques recommandés ou aux témoins, et fourniront également des données d'immunobridging avec d'autres essais n'évaluant pas l'efficacité.

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 de deux doses du vaccin prophylactique anti-HPV bivalent ou nonavalent]) a pour objectif de déterminer si une dose de vaccin GSK 2vHPV ou Merck 9vHPV est aussi efficace que deux doses de ces mêmes vaccins (86).

- **Efficacité en situation réelle d'une dose unique:** la prévalence des HPV au niveau de la population après une dose unique de vaccin anti-HPV sera-t-elle semblable à celle observée après deux doses?

En Thaïlande, l'étude IVIHPV1 (Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand) repose sur une étude d'intervention en communauté. Dans cette étude des élèves féminines de 8e année dans les écoles de deux provinces sont vaccinées avec une ou deux doses de vaccin anti-HPV (GSK 2vHPV) et sujettes à une série d'enquêtes transversales pour mesurer l'impact sur la prévalence des HPV au niveau de la population, avec mesure et génotypage de l'ADN dans les urines (87).

En Afrique du Sud, l'étude HOPE (HPV One/two dose Population Effectiveness) a pour objectif d'évaluer l'efficacité au niveau de la population d'une dose de vaccin anti-HPV par rapport à deux. L'étude est intégrée dans le programme national sud-africain de la vaccination anti-HPV, qui administre deux doses de vaccin GSK 2vHPV aux filles âgées de 9 ans depuis 2014 (88).

A Costa Rica, l'essai PRIMAVERA (Punte de Respuesta Inmunológica para Mejorar el Acceso a Vacunas y ERrAdicar el cancer) compare les réponses immunitaires après une dose du vaccin GSK 2vHPV à trois doses du vaccin Merck 4vHPV. L'objectif primaire est d'évaluer si les réponses en anticorps aux HPV 16 et 18 parmi les sujets âgés de 9 à 14 ans qui reçoivent une dose du vaccin GSK 2vHPV sont non inférieures à celles des sujets de 18 à 25 ans recevant trois doses du vaccin Merck 4vHPV 24 et 36 mois après la première dose (89).

- **Immunogénicité d'une dose unique:** une dose unique de vaccin anti-HPV produira-t-elle une réponse immunitaire suffisamment robuste en termes de taux d'anticorps, de réponse des lymphocytes B à mémoire et d'activation des lymphocytes T permettant d'extrapoler (bridge) avec les niveaux mesurés dans les populations où l'efficacité est démontrée?

En Tanzanie, l'essai DoRIS a démontré qu'une dose unique de vaccin anti-HPV (GSK 2vHPV et Merck 9vHPV) produit des réponses immunitaires au 24e mois qui semblent efficaces dans la prévention du cancer du col de l'utérus (26). Un autre immunobridging est prévu entre les essais DoRIS et KEN SHE.

En Gambie, l'étude HANDS (HPV vaccination in Africa – New Delivery Schedules) est un essai d'immunogénicité comparant une et deux doses de vaccin Merck 9vHPV 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 (90).

## Données d'efficacité en situation réelle et études écologiques après l'homologation

La publication d'études écologiques et de surveillance évaluant l'efficacité en situation réelle de la vaccination anti-HPV à dose unique est attendue dans le courant de l'année. L'examen systématique de ces études sera mis à jour régulièrement afin d'intégrer de nouvelles données.

Les examens systématiques de la littérature effectuée à ce jour ont identifié des études utilisant différents objectifs cliniques, des périodes tampons et/ou des tranches d'âge différentes soit au moment de la vaccination ou de l'évaluation des résultats. Par conséquent il n'a pas été possible de grouper les résultats de ces différentes études. Les efforts se poursuivent pour une évaluation formelle de 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 sont à considérer pour des études de modélisation à venir. D'abord, il faut que les modèles continuent de synthétiser et d'intégrer les nouvelles données à mesure qu'elles émergent 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 du rapport coût-efficacité font déjà partie des essais de modélisation existants sur la vaccination anti-HPV à dose unique. La participation des modélisateurs aux essais d'efficacité et d'immunogénicité en cours favorisera l'actualisation rapide et pertinente des modèles et des analyses. Le Consortium représente un forum pour permettre aux les modélisateurs d'échanger et de partager leurs hypothèses et analyses, et aussi permettre des exercices de modélisation comparative aptes à dévoiler d'importantes similarités et différences dans les résultats.

Étant donné le contexte limité des essais cliniques, il est 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 est essentiel d'explorer la vaccination à dose unique dans des situations où des programmes de vaccination anti-HPV multidoses ont déjà été entrepris (comparaison d'une dose à deux ou trois) et où la vaccination anti-HPV n'a pas encore été adoptée (dose unique à l'absence de vaccin). En outre, les modèles peuvent servir à explorer la conception et des stratégies innovantes de distribution des vaccins étant donné la tranche d'âge cible des adolescents et la nécessité de plusieurs contacts pour des schémas à doses multiples.

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

## Conclusion

La recommandation du SAGE faite en 2022 et préconisant l'administration d'une ou de deux doses de vaccin anti-HPV aux filles et aux jeunes femmes âgées de 9 à 20 ans, est basée sur des données robustes émanant d'essais cliniques rigoureux et d'études cliniques d'observation de grande qualité, y compris l'évaluation de la durabilité. Ces données établissent clairement que la vaccination anti-HPV à dose unique pourrait réduire considérablement l'incidence des précancers et des cancers du col de l'utérus attribuables aux HPV. Avec des coûts considérablement réduits et une mise en œuvre simplifiée permettant potentiellement un plus grand nombre de pays d'introduire la vaccination anti-HPV ou d'en augmenter la couverture, les analyses d'impact sanitaire et économique montrent que la vaccination à dose unique représente une intervention de santé publique de grande valeur.

Le Consortium d'évaluation du vaccin anti-HPV à dose unique continue à surveiller et actualiser les éléments probants et à diffuser largement les résultats.

**Tableau 2.**  
Études ayant évalué l'immunogénicité et/ou l'efficacité du vaccin anti-HPV selon le nombre de doses : principaux résultats.

Critère/Auteurs	Âge (en années) au moment de la vaccination (V) et résultats (R)	Pays/Vaccin	n	Comparaison formelle entre 3 doses et 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
<b>Efficacité contre infections HPV</b>					
Barnabas 2022 (25)	V: 15-20 O: 16-22	<b>Kenya</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV Merck 9vHPV GlaxoSmith-Kline 2vHPV Merck 9vHPV	2,275	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>EV HPV 16/18 (mITT) : 2vHPV : 97,5 % (IC à 95 % : 81,7--99,7 %, p = &lt; 0,0001) 9vHPV : 97,5 % (IC à 95 % : 81,6 %-99,7 %, p = &lt; 0,0001).</li> <li>HPV 16/18/31/33/45/52/58 (mITT) : 2vHPV : N/A 9vHPV : 88,9% (IC à 95 % : 68,5 %-96,1 %, p &lt; 0,0001).</li> </ul>
Kreimer 2011 (21) Safaeian 2013 (22) Safaeian 2018 (31) Kreimer 2020 (23)	V: 18-25 O: 22-29	<b>Costa Rica</b> (CVT) GlaxoSmith-Kline 2vHPV	3,727	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protection contre les infections HPV- 16/18 similaire chez les sujets ayant reçu 1, 2 et 3 doses 4 et 11 ans après la vaccination.</li> <li>Les titres d'anticorps après 1 dose étaient inférieurs à ceux de 2 et 3 doses, mais supérieurs aux niveaux d'infection naturelle et restaient stables 4 et 7 ans après la vaccination.</li> </ul>
Basu 2021 (20)	V: 10-18 O: Année 10	<b>Inde</b> Merck 4vHPV	17,729	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>Échantillons cervicaux de 5 047 personnes vaccinées testés ; EV ajustée contre infections persistantes par HPV 16/18 : 95,4% (IC à 95 % : 85,0 %-99,9 %) pour 1 dose ; 93,1 % (IC à 95 % : 77,3 %-99,8 %) pour 2 doses (Mois 6) ; 93,3 % (IC à 95 % : 77,5 %-99,7 %) pour 3 doses.</li> </ul>
Sankaranarayanan 2016 (15)	V: 10-18 O: 12-20	<b>Inde</b> Merck 4vHPV	17,729	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réponse immunitaire non inférieure dans le groupe ayant reçu 2 doses par rapport au groupe ayant reçu 3 doses au mois 7, mais inférieure dans les groupes à 2 doses par défaut et 1 dose au mois 18.</li> <li>Anticorps neutralisants détectables contre les 4 types HPV ciblés par le vaccin, avec des concentrations plus faibles après 1 dose.</li> </ul>
<b>Immunogénicité</b>					
Watson-Jones 2022 (26)	V: 9-14 O: 11-16	<b>Tanzanie</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV Merck 9vHPV	930	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>TSC HPV 16 : pour les deux vaccins, non-infériorité constatée pour 1 dose par rapport à 2 ou 3 doses au mois 7, 12 et 24.</li> <li>TSC HPV 18 : non-infériorité non constatée ; ≥ 98 % des filles dans le groupe à 1 dose étaient séropositives pour HPV 18 au mois 244.</li> <li>Les titres d'anticorps anti-HPV 16/18 étaient plus bas dans les groupes à 1 dose que dans les groupes multidoses.</li> <li>Pour les deux vaccins aucune différence entre les schémas posologiques en ce qui concerne l'indice d'avidité des anticorps TMG anti-HPV 16/18.</li> </ul>

Critère/Auteurs	Âge (en années) au moment de la vaccination (V) et résultats (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle entre 3 doses et 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Baisley 2022 (27)	DoRIS : V : 9 à 14 R : au 24e mois  CVT : V : 18 à 25 R : au 24e mois  IARC India : V : 10-18 R : au 24e mois	<b>Tanzanie</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV Merck 9vHPV	DoRIS (1 dose) : 2vHPV : 155 9vHPV : 155  CVT (1 dose) : 2vHPV : 115  IARC India (1 dose) : 9vHPV : 139	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMG HPV 16/18 : non-infériorité constatée (ratio des TMG pour 1 dose de 2vHPV dans l'essai DoRIS/1 dose de 2vHPV dans l'essai CVT : 1,30 (IC à 95 % : 1,00-1,68) pour HPV 16 et de 1,23 (IC à 95 % : 0,95-1,60) pour HPV 18.</li> <li>• TMG HPV 16/18 : non-infériorité constatée (ratio des TMG pour 1 dose de 9vHPV dans l'essai DoRIS/1 dose de 4vHPV dans l'essai IARC India : 2,05 (IC à 95 % : 1,61-2,61) pour HPV 16, et de 2,57 (IC à 95 % : 2,02-3,27) pour HPV 18.</li> </ul>
LaMontagne 2014 (32)	V : 10 à 11 R : 13 à 15	<b>Ouganda</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	376	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le ratio des TMG pour 1:3 doses pour les HPV 16/18 était inférieur, mais les TMG absolus pour 1 dose étaient plus élevés que ceux des femmes adultes ayant reçu 1 dose (et pour qui l'efficacité d'une dose avait été démontrée).</li> <li>• Les taux d'anticorps mesurés <math>\geq</math> 24 mois après la dernière dose sont semblables à ceux des femmes adultes ayant été suivies pour efficacité pendant <math>&gt;</math> 8 ans.</li> </ul>
Toh 2017 (39)	V : 9 à 12 R : 15 à 19	<b>Fidji</b> Merck 4vHPV	200	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Après 6 ans, les titres moyens géométriques d'AcN pour les 4 HPV types n'étaient pas statistiquement différents entre les sujets ayant reçu 2 et 3 doses.</li> <li>• Titres d'AcN significativement plus faibles chez les personnes ayant reçu 1 dose que chez celles ayant reçu 2 ou 3 doses, mais titres d'AcN 5 à 30 fois plus élevés chez les filles ayant reçu 1 dose que chez les filles non vaccinées.</li> <li>• 1 dose de Merck 4vHPV induisait une mémoire immunitaire.</li> </ul>
Toh 2018 (41)	V : 9 à 12 R : 15 à 19	<b>Fidji</b> Merck 4vHPV	59	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Après 6 ans, les réponses HPV 18 étaient significativement inférieures chez les sujets ayant reçu 1 ou 2 doses par rapport à ceux ayant reçu 3 doses.</li> <li>• Réponse HPV 16 sans différence significative entre les personnes ayant reçu 2 ou 1 dose(s) et celles ayant reçu 3 doses.</li> </ul>



Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Gilca [1] 2019 (38)	V : 9-15 (1 dose de 4vHPV) V : 13-18 (1 dose de Merck 9vHPV) R : 13 à 18	<b>Canada</b> Merck 4vHPV Merck 9vHPV	31	Non	<p><b>Après 1 dose de Merck 4vHPV :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toutes les participantes étaient séropositives pour HPV ciblés par les vaccins 3 à 8 ans après la vaccination.</li> <li>Les TMG étaient : 6,1 AU/ml, 7,7 AU/ml, 20,1 IU/ml et 6,3 IU/ml pour HPV 6, 11, 16 et 18, respectivement.</li> </ul> <p><b>Après 1 dose test de Merck 9vHPV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 mois après administration, 100 % des sujets étaient séropositifs aux 9 types ciblés par le vaccin, avec un incrément des taux d'anticorps de 60 à 82 fois pour les 4 types ciblés par Merck 4vHPV.</li> </ul>
Gilca [2] 2019 (36)	V : Jeunes filles et garçons de 9-10 ans (2 doses de Merck 9vHPV)	<b>Canada</b> Merck 9vHPV	173	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cohorte comparée à la cohorte de Gilca [1] ci-dessus.</li> <li>Tous les participants étaient séropositifs aux HPV 6, 11, 16 et 18 avant de recevoir la dose 2.</li> <li>Après la dose 2, tous les participants étaient séropositifs aux 9 types ciblés par le vaccin.</li> </ul>
Sauvageau 2020 (37)	V : Jeunes filles et garçons de 9-10 ans GSK 2vHPV / Merck 9vHPV ou 1 dose de Merck 9vHPV	<b>Canada</b> Merck 4vHPV Merck 9vHPV	86: mixed schedule 88: 1 dose		<ul style="list-style-type: none"> <li>La cohorte a été comparée à la cohorte de Gilca [1] ci-dessus.</li> <li>Tous les participants étaient séropositifs aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 après le vaccin.</li> <li>Pour tous les HPV évalués sauf le HPV 58, les sujets ayant préalablement reçu le vaccin Merck 4vHPV ou GSK 2vHPV ou Merck 9vHPV présentaient des titres d'anticorps significativement supérieurs après le vaccin Merck 9vHPV à ceux des sujets précédemment non vaccinés.</li> </ul>

Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Mosckicki 2019 (35)	V: 13 (moyenne) R: 16 (moyenne)	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV (PHACS)	458	No	<p><b>Comparaison des titres anti-HPV 6, 11, 16 et 18 entre les jeunes PHIV et PHEU.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>83 %, 84 %, 90 % et 62 % des participants étaient séropositifs aux HPV 6, 11, 16 et 18 parmi les participants PHIV, et 94 %, 96 %, 99 % et 87 % des PHEU.</li> <li>Pas de variation considérable des taux de séropositivité en fonction du nombre de doses reçues dans le 2 groupes.</li> </ul> <p><b>Pour les quatre types ciblés par le vaccin 4vHPV, les TMG ne différaient pas considérablement entre les sujets qui avaient reçu 3 ou 1 dose(s) et étaient notablement supérieurs chez les sujets vaccinés par rapport à ceux qui ne l'étaient pas.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
Pasmans 2019 (33)	V: 12 (1 et 2 doses) 16 (3 doses)	<b>Pays-Bas</b> GlaxoSmithKline 2vHPVt	890		<ul style="list-style-type: none"> <li>100 % des sujets ayant reçu plusieurs doses et 87 % de ceux ayant reçu une dose unique étaient séropositifs aux HPV 16/18.</li> <li>Titres d'anticorps significativement plus élevés avec 2 ou 3 doses par rapport 1 dose.</li> <li>Séropositivité aux HPV 16/18 et titres significativement plus élevés chez les sujets ayant reçu 1 dose par rapport à ceux non vaccinés.</li> <li>Plus faibles réponses des lymphocytes B et T à 1 dose par rapport à 2 ou 3 doses.</li> </ul>
Batmunkh 2020 (42)	V: 11-17	<b>Mongolie</b> Merck 4vHPV	118		<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les sujets ayant reçu 1 dose, 90 % étaient séropositifs pour les anticorps neutralisants anti-HPV 16 et 58 % pour les anticorps anti-HPV 18.</li> <li>Les taux de séropositivité correspondants étaient de 25 % et 10 %, respectivement, chez les femmes non vaccinées.</li> <li>TMG d'anticorps significativement plus élevés chez les femmes vaccinées par rapport à celles non vaccinées.</li> </ul>
Hurt 2016 (34)	V: 17-26	<b>États-Unis (département de la Défense)</b> Merck 4vHPV	2091		<ul style="list-style-type: none"> <li>Parmi les sujets séronégatifs aux HPV 6, 11, 16 et 18 avant la vaccination, 99,8 % de ceux ayant reçu 3 doses, 100 % de ceux ayant reçu 2 doses et 100 % de ceux ayant reçu 1 dose présentaient une séroconversion contre les 4 types après la vaccination.</li> </ul>

Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
<b>Efficacité contre l'infection aux HPV</b>					
Kavanagh 2014 (44)	V: 15 à 17 R: 20 à 21	<b>Écosse</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	0: 3,418 1: 55 2: 106 3: 1 100	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité vaccinale statistiquement significative contre la prévalence des HPV pour 3 doses, mais pas pour 2 ni 1 dose(s) : 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).</li> <li>Résultats similaires sous stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination.</li> </ul>
Cuschieri 2016 (45)	V: 15 à 17 R: 20 à 21	<b>Écosse</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	0: 3,619 1: 177 2: 300 3: 1,853	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à la population non vaccinée, efficacité vaccinale statistiquement significative contre l'infection par les HPV prévalente pour 3, 2 et 1 doses : 3 : aOR = 0,27 (IC : 0,20–0,36) ; 2 : aOR = 0,45 (IC : 0,29–0,69) ; 1 : aOR = 0,52 (IC : 0,31–0,83).</li> </ul>
Kavanagh 2017 (46)	V: 12 à 18 R: 20 à 21	<b>Écosse</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	0: 4,008 1: 223 2: 391 3: 3,962	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à dose, efficacité significative pour 3 et 2 doses mais pas pour 1 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).</li> </ul>
Chandler 2018 (47)	V: ≤26 R: 14 à 26	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	400	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Étude effectuée sur des sujets de sexe masculin seulement</li> <li>Pas d'efficacité significative pour 1 dose ou plus par rapport à 0 dose.</li> <li>Aucune différence significative d'efficacité de 3 contre 1 ni 3 contre 2 doses.</li> </ul>
Widdice 2019 (49)	V: Moyenne 15-16 R: 13 à 26 (hommes uniquement)	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 471 1: 58 2: 37 3: 143	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas d'efficacité significative pour 1 dose ou plus.</li> <li>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.</li> </ul>
Sonawane 2019 (50)	V: <26 R: 18 à 26	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 1,004 1: 106 2: 126 3: 384	Oui	<p><b>Différence de probabilité prédite par rapport aux non vaccinés:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>

Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Markowitz 2020 (48)	V: ≤29 R: 20 à 29	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 1,052 1: 303 2: 304 3: 2,610	Oui	Résultats globaux par rapport aux non vaccinés: • 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: • 3 doses:aPR = 0.08 (0.04–0.15); 2 doses:aPR = 0.07 (0.01–0.47); 1 dose:aPR = 0.08 (0.01–0.54). • Efficacité similaire sous schéma à 3, 2 et 1 doses.
Batmunkah 2020 (42)	V: 11 à 17 R: 16 à 26	<b>Mongolie</b> Merck 4vHPV	0: 357 1: 118	Non	• 1 dose aPR = 0.08 (0.01–0.56) par rapport aux non vaccinés.
Hoes 2021 (51)	V: 12 à 13 R: 14 à 17	<b>Pays-Bas</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	0: 929 2: 1098	Non	• Étude réalisée lorsque le programme de vaccination systématique à 2 doses était recommandé: • 2 doses aHR = 0.16 (0.035–0.73).
<b>Effectiveness against anogenital warts</b>					
Herweijer 2014 (52)	V: 10 à 19 R: 10 à 24	<b>Suède</b> Merck 4vHPV	0: 1,045,157 1: 115,197 2: 107,338 3: 89,836	Oui	• Efficacité statistiquement significative contre la première apparition de condylomes pour 3, 2 et 1 doses par rapport à 0 dose: 3 doses = 0.20 (CI: 0.17–0.23); 2 doses: aIRR = 0.32 (CI: 0.26–0.40); 1 dose: aIRR = 0.54 (CI: 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 doses. • Avec des périodes tampons > 4 mois, aucune différence significative entre 3 et 2 doses.
Blomberg 2015 (57)	V: 12 à 27 R: 12 à 27	<b>Danemark</b> Merck 4vHPV	0: 188,956 1: 55,666 2: 93,519 3: 212,549	Oui	• Efficacité statistiquement significative pour réduire le risque de condylomes ; 1 dose par rapport à 0 dose: IRR = 0.51 (CI: 0.46–0.56). • Augmentation notable de l'efficacité par nombre de doses : IRR 2 doses par rapport à 1 dose = 0.44 (CI: 0.37–0.51); IRR 3 doses par rapport à 2 doses = 0.46 (CI: 0.39–0.54). • Pour un intervalle entre les doses > 4 mois, aucune différence significative entre 3 et 2 doses. • Résultats similaires sous stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination.

Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
<b>Effectiveness against anogenital warts</b>					
Dominiak-Felden 2015 (91)	V: 10 à 21 R: 16 à 23	<b>Belgique</b> Merck 4vHPV	0: 63,180 1: 4,020 2: 3,587 3: 35,792	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité significative contre l'incidence des condylomes pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose: aIRR = 0.12 (CI: 0.07–0.21); 2: aIRR = 0.34 (CI: 0.14–0.83); 1: aIRR = 0.63 (CI: 0.35–1.16).</li> </ul>
Perkins 2017 (58)	V: 9 à 25 R: 9 à 25	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 201,933 1: 30,438 2: 36,583 3: 118,962	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité statistiquement significative contre l'incidence des condylomes pour 3 doses par rapport à 0 dose: aIRR = 0.53 (CI: 0.46–0.60).</li> <li>Efficacité plus élevée pour 3 doses par rapport à 1 dose: aIRR = 0.82 (CI: 0.71–0.95); no significant difference between 3 and 2 doses: aIRR = 0.89 (CI: 0.78–1.03).</li> <li>Une période tampon de 1 an, ne changeait pas les résultats.</li> <li>Résultats similaires pour 2 doses à un intervalle de &gt; 5 mois.</li> </ul>
Navarro - Illana 2017 (54)	V: 14 R: 14 à 19	<b>Espagne</b> Merck 4vHPV	0: 607,006 1: 18,142 2: 31,420 3: 153,296 (années-personne)	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose efficacité significative contre les nouveaux cas de condylomes pour 3, 2 et 1 doses: 3 doses: aIRR = 0.24 (CI: 0.15–0.34); 2 doses: aIRR = 0.36 (CI: 0.14–0.68); 1 dose: aIRR = 0.39 (CI: 0.13–0.80).</li> </ul>
Lamb 2017 (59)	V: 10 à 19 R: 10 à 27	<b>Suède</b> Merck 4vHPV	2: 79,042 3: 185,456	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité plus élevée pour 3 doses par rapport à 2 doses, quand 2 doses sont administrées à 0-3 mois ou à &gt; 8 mois d'intervalle ; pas de différence significative entre 3 et 2 doses quand les 2 doses sont administrées à un intervalle de 4-7 mois.</li> <li>Résultats similaires sous stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination.</li> </ul>
Hariri 2018 (54)	V: 16 à 17 (moyenne) R: 11 à 28	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 31,563 1: 5,864 2: 5,459 3: 21,631	Oui	<p><b>Tampon de 6 mois après la dernière dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité significative pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose: 3 doses: aHR = 0.23 (CI: 0.17–0.31); 2 doses: aHR = 0.32 (CI: 0.17–0.59); 1 dose: aHR = 0.81 (CI: 0.60–1.08).</li> <li>Aucune différence significative d'efficacité de 3 par rapport à 2 doses : aHR = 0.74 (IC : 0,38–1,43) lorsque les 2 doses sont administrées à un intervalle ≥ 6 mois.</li> <li>Efficacité significativement plus élevée de 3 doses par rapport à 1 dose : aHR = 0.29 (IC : 0,20–0,42).</li> </ul> <p><b>Tampon de 12 mois après la première dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité significative pour 3, 2 et 1 doses par rapport à 0 dose: 3 doses: aHR = 0.20 (CI: 0.15–0.27); 2 doses: aHR = 0.24 (CI: 0.13–0.44); 1 dose: aHR = 0.32 (CI: 0.20–0.52).</li> <li>Aucune différence significative d'efficacité de 3 doses par rapport à 1 dose: aHR = 0.63 (CI: 0.37–1.09).</li> </ul>

Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Zeybek 2018 (55)	V: 9 à 26 R: 10 à 31	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 286,963 1: 54,280 2: 55,632 3: 177,051	Non	<b>Résultats chez les sujets vaccinés entre 15 et 19 ans:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité significative pour 3, 2 et 1 doses par rapport à 0 dose : 3 doses : aRR = 0,58 (IC : 0,49–0,70) ; 2 doses : aRR = 0,67 (IC : 0,51–0,89) ; 1 dose : aRR = 0,65 (IC : 0,49–0,85).</li> <li>Pour 2 doses, résultats similaires avec un intervalle entre les doses &lt; 6 ou &gt; 6 mois.</li> <li>Aucune différence significative d'efficacité de 3 par rapport à 1, de 3 par rapport à 2, ou de 2 par rapport à 1 doses.</li> </ul>
Willows 2018 (60)	V: 9 à 26 R: 10 à 33	<b>Canada</b> Merck 4vHPV	0: 94,327 1: 3,521 2: 6,666 3: 21,277	Non	<b>Résultats chez les sujets vaccinés entre 9 et 18 ans:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité significative pour 3, mais pas pour 2 ou 1 dose(s): 3 doses: aHR = 0,4 (CI: 0,3–0,7); 2 doses: aHR = 1,4 (CI: 0,6–3,3); 1 dose: aHR = 0,6 (CI: 0,2–1,8).</li> </ul>
Baandrup 2021 (56)	V: 12 à 30 R: 12 à 30	<b>Denemark</b> Merck 4vHPV	0: 1,904,895 1: 235,653 2: 460,978 3: 1,934,589 (années-personnes)	Oui	<b>Résultats pour la première dose entre 12 et 14 ans:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité significative pour 3, 2 et 1 dose(s) par rapport à 0 dose: 3 doses: aIRR = 0,16 (0,15–0,18); 2 doses: aIRR = 0,22 (0,18–0,26); 1 dose: aIRR = 0,29 (0,22–0,38).</li> <li>Efficacité significative pour 3 doses par rapport à 1 dose (aIRR = 0,56 [0,43–0,73]) mais pas pour 2 doses par rapport à 1 dose (aIRR = 0,76 [0,56–1,03]).</li> </ul>
<b>Efficacité en situation réelle contre les anomalies cervicales</b>					
Gertig 2013 (61)	V: 12 à 19 R: 12 à 21	<b>Australie</b> Merck 4vHPV	0: 14,085 1: 1,422 2: 2,268 3: 21,151	Non	<b>Résumé des résultats : CIN3/AIS .</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité statistiquement significative pour 3, mais pas pour 2 ni 1 dose(s): 3 doses: aHR = 0,53 (CI: 0,36–0,77); 2 doses: aHR = 0,87 (CI: 0,46–1,67); 1 dose: aHR = 1,40 (CI: 0,75–2,61).</li> </ul>
Crowe 2014 (62)	V: 12 à 26 R: 11 à 31	<b>Australie</b> Merck 4vHPV	0: 60,282 1: 10,879 2: 12,073 3: 25,119	Non	<b>Résumé des résultats : lésions histologiques de haut grade.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité statistiquement significative pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose: 3 doses: aOR = 0,54 (CI: 0,43–0,67); 2 doses: aOR = 0,79 (CI: 0,64–0,98); 1 dose: aOR = 0,95 (CI: 0,77–1,16).</li> <li>Périodes tampons de 1 à 12 mois : pas d'impact constant sur les estimations d'efficacité.</li> <li>Résultats similaires sous stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination.</li> </ul>
Pollock 2014 (92)	V: 15–>18 R: 20 à 21	<b>Écosse</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	0: 76,114 1: 1,315 2: 2,725 3: 25,898	Non	<b>Résumé des résultats : CIN3.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité statistiquement significative pour 3, mais pas pour 2 ou 1 dose(s): 3 doses: aOR = 0,45 (CI: 0,35–0,58); 2 doses: aOR = 0,77 (CI: 0,49–1,21); 1 dose: aOR = 1,42 (CI: 0,89–2,28).</li> </ul>

Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Brotherton 2015 (67)	V: 12 à 26 R: 12 à 30	<b>Australie</b> Merck 4vHPV	0: 133,055 1: 20,659 2: 27,500 3: 108,264	Non	<b>Résumé des résultats : CIN3/AIS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité statistiquement significative pour 3, mais pas pour 2 ou 1 dose(s): 3 doses: aHR = 0.69 (CI: 0.58–0.81); 2 doses: aHR = 1.17 (CI: 0.92–1.48); 1 dose: aHR = 1.41 (CI: 1.12–1.77).</li> <li>L'augmentation des périodes tampons conduit à une certaine efficacité pour 2 et 1 dose(s) dans plusieurs tranches d'âge.</li> <li>Aucune différence d'efficacité en fonction de l'intervalle entre deux doses.</li> <li>Résultats similaires sous stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination.</li> </ul>
Hofstetter 2016 (68)	V: 11 à 20 R: 11 à 27	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 1,632 1: 695 2: 604 3: 1,196	Non	<b>Résumé des résultats : tout cytologie anormale.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité statistiquement significative pour 3 et 2 doses, mais pas pour 1 dose: 3 doses: aHR = 0.58 (CI: 0.48–0.69); 2 doses: aHR = 0.81 (CI: 0.66–0.99); 1 dose: aHR = 1.05 (CI: 0.88–1.26).</li> <li>Résultats similaires sous stratification en fonction de l'âge au moment de la vaccination, bien que l'efficacité de 2 doses par rapport à 0 dose reste non significative.</li> </ul>
Kim 2016 (93)	V: 10 à 15 R: 18 à 21	<b>Canada</b> Merck 4vHPV	0: 5,712 1: 327 2: 490 3: 3,675	Non	<b>Résumé des résultats : cytologie de haut grade.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par rapport à 0 dose, efficacité significative pour 3, mais pas pour 2 ni 1 dose(s): 3 doses: aOR = 0.48 (CI: 0.28–0.81); 2 doses: aOR = 0.17 (CI: 0.02–1.20); 1 dose: aOR = 0.45 (CI: 0.11–1.83).</li> </ul>
Cameron 2017 (94)	V: 14–>18 R: 20 à 21	<b>Écosse</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	0: 75,683 1: 2,258 2: 4,462 3: 55,303	Non	<b>Résumé des résultats : CIN3.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacité significative pour 3 doses dans toutes les catégories de défavorisation par rapport aux sujets non vaccinés et les plus défavorisées ; aucune efficacité significative pour 1 ou 2 doses.</li> </ul>
Silverberg 2018 (95)	V: 14 à 26 R: 18 à 34	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 23,293 1: 756 2: 554 3: 1,527	Non	<b>Résumé des résultats : CIN3+, AIS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 doses: aRR = 0.64 (CI: 0.48–0.84); 2 doses: aRR = 0.97 (CI: 0.67–1.41); 1 dose: aRR = 0.90 (CI: 0.65–1.24).</li> <li>Efficacité la plus élevée pour 3 doses chez les sujets vaccinés en plus jeune âge.</li> </ul>
Dehlendorff 2018 (70)	V: 13 à 29 R: 13 à 30	<b>Denemark/Suède</b> Merck 4vHPV	2,253,561	Non	<b>Résumé des résultats : CIN2+/AIS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;16 ans: 3 doses: IRR = 0.23 (CI : 0.11–0.49); 2 doses: IRR = 0.44 (CI : 0.1–2.03); 1 dose: IRR = 0.23 (CI : 0.01–5.24).</li> <li>Résultats similaires chez les sujets vaccinés à 17–19 ans.</li> <li>Aucune différence significative entre 2 et 3 doses avec une deuxième dose à un intervalle d'au moins 5 mois et âge à la vaccination &lt; 20 ans.</li> </ul>

Critère/Auteurs	Âge (en années) de la population de l'étude au moment de la vaccination (V) et résultat (R)	Pays/Vaccin	n Par nombre de doses :	Comparaison formelle de 3 doses avec 2 ou 1 dose(s)	Principaux résultats
Verdoodt 2019 (63)	V: 12 à 16 R: 17 à 25	<b>Denemark</b> Merck 4vHPV	0: 374,327 1: 10,480 2: 30,259 3: 174,532	Non	<b>Résumé des résultats : CIN3+/AIS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Résultats globaux par rapport aux non vaccinés: 3 doses: IRR = 0.37 (CI: 0.30–0.45); 2 doses: IRR = 0.38 (CI: 0.22–0.66); 1 dose: IRR = 0.38 (CI: 0.14–0.98).</li> <li>3 doses par rapport à 1 dose : aIRR = 0,95 (IC : 0,60–1,51).</li> </ul>
Brotherton 2019 (65)	V: ≤13 à 22 R: 15 à 22	<b>Australie</b> Merck 4vHPV	0: 48,845 1: 8,618 2: 18,190 3: 174,995	Oui	<b>Résumé des résultats : CIN2+.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Résultats globaux par rapport aux non vaccinés: 3 doses: aHR = 0.59 (CI: 0.54–0.65); 2 doses: aHR = 0.61 (CI: 0.52–0.72); 1 dose: aHR = 0.65 (CI: 0.52–0.81).</li> <li>3 doses par rapport à 1 dose: aHR = 0.91 (0.74 – 1.13).</li> </ul> <b>Résumé des résultats : CIN3+/AIS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Résultats globaux par rapport aux non vaccinés: 3 doses: aHR = 0.43 (0.35–0.53); 2 doses: aHR = 0.42 (0.27–0.64); 1 dose: aHR = 0.66 (0.41–1.06).</li> <li>3 doses par rapport à 1 dose: aHR = 0.66 (0.41–1.05).</li> </ul>
Johnson Jones 2020 (64)	V: 12 à 26 R: 18 à 39	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 2,731 1: 136 2: 108 3: 325	Oui	<b>Résumé des résultats : CIN2+/AIS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>
Rodriguez 2020 (66)	V: 9 à 26 R: 9 à 31	<b>États-Unis</b> Merck 4vHPV	0: 66,541 1: 13,630 2: 14,088 3: 38,823	Non	<b>Résumé des résultats : CIN2/3.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Première dose à 15–19 ans.</li> <li>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).</li> </ul>
Innes 2020 (71)	V: 14 à 21 R: 20 à 24	<b>Nouvelle-Zélande</b> Merck 4vHPV	0: 47,283 1 or 2: 8,317 3: 48,713	Non	<b>Résumé des résultats : histologie de haut grade (au moins 1 dose avant 18 ans).</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>
Palmer 2019 (96)	V: 12–>18 R: 20 à 21	<b>Écosse</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV	0: 64,026 1: 2,051 2: 4,135 3: 68,480	Non	<b>Résumé des résultats : CIN3+.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 doses: aOR = 0.77 (0.48–1.24); 1 dose: aOR = 1.19 (0.70–2.05).</li> </ul>
Acuti Martellucci 2021 (69)	V: 14–>30 R: 17 à 32	<b>Italie</b> GlaxoSmith-Kline 2vHPV & Merck 4vHPV	0: 7,394 1: 212 2: 83 3: 96	Non	<b>Résumé des résultats:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toute cytologie anormale, cohorte de naissance la plus jeune (1990-1993), période tampon de 1 mois</li> <li>3: aOR = 0.44 (0.14–1.43); 2: aOR = 0.65 (0.20–2.16); 1: aOR = 0.43 (0.17–1.05)</li> </ul>

Remarque : 2vHPV, vaccin bivalent contre les HPV ; 4vHPV, vaccin quadrivalent contre les HPV ; 9vHPV, vaccin nonavalent contre les HPV ; AcN, anticorps neutralisant ; aHR, rapport de risque corrigé ; aIRR, rapport de taux d'incidence corrigé ; AIS, adénocarcinome in situ ; aOR, rapport de cotes corrigé ; aPD, différence ajustée des probabilités prédites ; aPR, rapport de prévalence corrigé ; aRR, risque relatif corrigé ; AU, unité arbitraire ; CIN2/3(+), néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (ou pire) ; CIRC, Centre international de recherche sur le cancer ; CVT, Costa Rica Vaccine Trial ; DoD, département de la Défense ; DoRIS, Dose Reduction Immunobridging and Safety ; EV, efficacité du vaccin ; HPV, papillomavirus humain ; IC, intervalle de confiance ; IRR, rapport du taux d'incidence ; mITT, intention de traiter modifiée ; PHACS, Pediatric HIV/AIDS Cohort Study ; PHEU, exposé au VIH en période périnatale mais non infecté ; PHIV, infecté par le VIH en période périnatale ; PR, rapport de prévalence ; R, résultat ; RR, risque relatif ; TSC, taux de séroconversion ; TMG, titre moyen géométrique ; V, vaccination.





## 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. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
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. *Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem*. World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
6. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014;89(43):465–492. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242277>.
7. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record*. 2022;97(24):261–276. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/356580>.
8. 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>.
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. *The 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 of bivalent HPV vaccine: Early results from an Indian study. *HPV World*. 2017;1(22):20–22. <https://www.hpvworld.com/articles/single-dose-ef-cacy-using-the-bivalent-hpv-vaccine-early-results-from-an-indian-study/>.
20. Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518–1529. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00453-8).
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.

24. 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).
25. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, et al. Efficacy of single-dose human papillomavirus vaccination among young African women. *NEJM Evidence*, 2022;1(5):EVIDo2100056. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2100056>.
26. Watson-Jones D, Chagalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and safety results comparing single dose human papillomavirus vaccine with two or three doses in Tanzanian girls - the DoRIS randomised trial. March 11, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4055429> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>.
27. Baisley K, Kemp TJ, Kreimer AR, et al. Comparison of immune responses after one dose of HPV vaccine in a dose-reduction HPV vaccine trial in adolescent girls in Tanzania to the Costa Rica Vaccine and India HPV Vaccine Trials. March 11, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4055428> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055428>.
28. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):661. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05608-8>.
29. Gonzalez P, Hildesheim A, Herrero R, 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):2141–2151. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.015>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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):6303–6311. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.071>.
33. 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>.
34. 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/>.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3–8 years later – an exploratory study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(2):503–507. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1522469>.
39. 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>.
40. 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>.
41. Toh ZQ, Cheow KW, 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>.
42. 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>.
43. Markowitz L, Drolet M, Lemieux-Mellouki P, Lewis R, Perez N, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: updated systematic review of data from national immunization programs. Presentation to EUROGIN, 2021.
44. 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>.

45. 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>.
46. 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).
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. Sonawane K, Nyitray AG, Nemetlu 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>.
51. Hoes J, King AJ, Schurink-van't Klooster TM, Berkhof PJ, Bogaards JA, de Melker HE. Vaccine effectiveness following routine immunization with bivalent HPV vaccine: protection against incident genital HPV infections from a reduced-dosing schedule. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;jiab250. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab250>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. One-dose human papillomavirus vaccination and the risk of genital warts: a Danish nationwide population-based study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(9):e3220–e6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1067>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, 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>.
63. Verdoordt 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>.
64. 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>.
65. Brotherton JML, 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>.

66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. Acuti Martellucci C, Nomura S, Yoneoka D, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness within a cervical cancer screening programme: cohort study. *BJOG*. 2021;128(3):532–539. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16429>.
70. Dehlendorff C, Sparen 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>.
71. 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/>.
72. 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>.
73. Iversen O-E, 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>.
74. Laprise J-F, Drolet M, Boily M-C, 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>.
75. Laprise J-F, 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>.
76. Jit M, Laprise J-F, 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).
77. Kim JJ. 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](https://www.hpvworld.com/media/29/media_section/0/5/1605/kim.pdf).
78. Jit M, Choi YH, Laprise J-F, Boily M-C, 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>.
79. 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>.
80. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4823–4829. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.061>.
81. Prem K, Choi YH, Bénard É, et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251186>.
82. Drolet M, Laprise J-F, Martin D, et al. Optimal human papillomavirus vaccination strategies to prevent cervical cancer in low-income and middle-income countries in the context of limited resources: a mathematical modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(11):1598–1610. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30860-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30860-4).
83. Bénard É, Drolet M, Laprise J-F, et al. Potential benefit of extended dose schedules of human papillomavirus (HPV) vaccination in the context of limited resources and COVID-19 disruptions in low- and middle-income countries: a mathematical modeling analysis. January 27, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4016646> or [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4022480](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4022480)
84. Burger EA, Laprise J-F, Sy S, et al. Now or later: health impacts of delaying 1-dose HPV vaccine implementation in a high-burden setting. February 9, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4022480> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4022480>.
85. 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>.
86. ClinicalTrials.gov. NCT03180034: Comparing One or Two Doses of the Human Papillomavirus Vaccine for the Prevention of Human Papillomavirus Infection, ESCUDDO Study (ESCUDDO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180034>. Accessed June 30, 2019.

87. ClinicalTrials.gov. NCT03747770: Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand (IVIHPV1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747770>. Accessed June 30, 2019.
88. University of the Witwatersrand. Wits RHI to launch the first HPV vaccine impact evaluation project in Africa [press release]. <http://www.wrhi.ac.za/media/detail/wits-rhi-to-launch-the-first-hpv-vaccine-impact-evaluation-project-in-africa05>. February 5, 2019. Accessed June 30, 2019.
89. 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.
90. ClinicalTrials.gov. NCT03832049: HPV Vaccination in Africa- New Delivery Schedules Alias The HANDS HPV Vaccine Trial (HPV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832049>. Accessed June 30, 2019.
91. 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>.
92. 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>.
93. Kim J, Bell C, Sun M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ*. 2016;188(12):E281–E288. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151528>.
94. Cameron RL, Kavanagh K, Cameron Watt D, et al. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2017;71(10):954–960. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209113>.
95. 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. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30220-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30220-7).
96. 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:l1161. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>.

## Vaccin anti-HPV à dose unique CONSORTIUM D'ÉVALUATION

Le Consortium, coordonné par PATH, comprend l'Université de Harvard, la London School of Hygiene & Tropical Medicine, l'Université Laval, l'Université de Colombie-Britannique, les US Centers for Disease Control and Prevention, l'US National Cancer Institute, le Wits Reproductive Health and HIV Institute et le Kirby Institute de l'University of South Wales.

En plus des membres du consortium, des représentants des institutions suivantes servent de conseillers : Organisation mondiale de la Santé ; Centre international de recherche sur le cancer ; Medical Research Council Unit The Gambia à la London School of Hygiene & Tropical Medicine ; 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.

Clause de non-responsabilité : le contenu, les résultats et les conclusions du présent rapport sont le fruit du travail des auteurs et ne représentent pas nécessairement la position officielle des agences ou des institutions qui les emploient.

Pour plus d'informations sur le Consortium d'évaluation du vaccin anti-HPV à dose unique et pour des données actuelles détaillées, accédez le site [path.org/singledosehpv](https://path.org/singledosehpv).

Les demandes de renseignements sur ce projet peuvent être adressées à : Evan Simpson, PATH, 2201 Westlake Avenue, Suite 200, Seattle, WA 98121, États-Unis, [esimpson@path.org](mailto:esimpson@path.org).

Août 2022