



## Contents

- 241 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

## Sommaire

- 241 Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017

## Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

### Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.<sup>1</sup> A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the general public.

## Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017

### Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations.<sup>1</sup> La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

Ces notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

05.2017  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), accessed February 2017.

<sup>1</sup> SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), consulté en février 2017.

This document replaces the 2014 WHO position paper on vaccines against diseases caused by human papillomaviruses (HPV).<sup>2</sup> It focuses primarily on the prevention of cervical cancer, but also considers the broader spectrum of cancers and other diseases preventable by HPV vaccination. It incorporates recent developments concerning HPV vaccines, including the licensure of a nonavalent (9-valent) vaccine and recent data on vaccine effectiveness, and provides guidance on the choice of vaccine. New recommendations are proposed regarding vaccination strategies targeting girls only or both girls and boys, and vaccination of multiple birth cohorts.<sup>3</sup> These recommendations were discussed by SAGE in October 2016.<sup>4</sup> Evidence presented at the SAGE meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

## Background

HPV is the most common viral infection of the reproductive tract and is the cause of a range of conditions in both men and women, including precancerous lesions that may progress to cancer. Although the majority of HPV infections do not cause symptoms and resolve spontaneously, persistent infection with HPV may result in disease. In women, persistent infection with specific HPV types (most frequently HPV-16 and HPV-18) may lead to precancerous lesions which, if untreated, may progress to cervical cancer.<sup>5</sup> HPV infection is also associated with oropharyngeal and anogenital cancers and other conditions in men and women.

## Epidemiology of HPV infection and HPV-related diseases

*HPV prevalence in cervical specimens from women:* Based on a meta-analysis, the HPV prevalence worldwide among women with normal cytological findings is estimated to be 11.7% (95% confidence interval (CI) 11.6–11.7%).<sup>6</sup> The highest prevalence was in sub-Saharan Africa (24%; 95% CI: 23.1–25.0%), Latin America and the Caribbean (16.1%; 95% CI: 15.8–16.4%), eastern Europe (14.2%; 95% CI: 14.1–14.4%), and south-eastern Asia (14%; 95% CI: 13.0–15.0). However, country-specific adjusted HPV prevalence in cervical specimens ranged from 1.6% to 41.9% worldwide. Age-specific HPV prevalence peaked at younger ages (<25 years) with a prevalence of 21.8% (95% CI: 21.3–22.3%, crude) and 24.0% (95% CI: 23.5–24.5%, adjusted), with lower prevalence at middle-ages. In Central and South America an increase in prevalence at older ages (≥45 years) was docu-

Le présent document remplace la note de synthèse de 2014 de l'OMS sur les vaccins contre les maladies dues aux papillomavirus humains (PVH).<sup>2</sup> Il porte principalement sur la prévention du cancer du col de l'utérus, mais aborde également le large spectre de cancers et d'autres maladies pouvant être évitées par la vaccination anti-PVH. Il présente les informations les plus récentes sur les vaccins contre le PVH, notamment l'homologation d'un vaccin nonavalent et les dernières données sur l'efficacité vaccinale, et fournit des orientations sur le choix des vaccins. De nouvelles recommandations sont formulées quant aux stratégies de vaccination, selon qu'elles ciblent uniquement les filles ou les deux sexes indifféremment, ainsi que sur la vaccination de plusieurs cohortes de naissance.<sup>3</sup> Ces recommandations ont été débattues par le SAGE en octobre 2016.<sup>4</sup> Les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

## Généralités

Les PVH sont la cause la plus courante d'infection virale des voies reproductives et provoquent un large éventail d'affections, tant chez la femme que chez l'homme, notamment des lésions précancéreuses susceptibles d'évoluer vers un cancer. Bien que la plupart des infections à PVH n'occasionnent aucun symptôme et se résolvent spontanément, une infection persistante peut donner lieu à une maladie. Chez les femmes, une infection persistante par des types spécifiques de PVH (le plus souvent PVH-16 et PVH-18) peut entraîner des lésions précancéreuses qui, en l'absence de traitement, sont susceptibles d'évoluer vers un cancer du col de l'utérus.<sup>5</sup> L'infection à PVH est également associée à des cancers de l'oropharynx et de la région anogénitale, ainsi qu'à d'autres affections, chez l'homme comme chez la femme.

## Épidémiologie des infections à PVH et des maladies liées à ces virus

*Prévalence des PVH dans les échantillons cervicaux féminins:* sur la base des résultats d'une méta-analyse, la prévalence mondiale des PVH, parmi les femmes présentant des résultats cytologiques normaux, a été estimée à 11,7% (intervalle de confiance (IC) à 95%: 11,6-11,7%).<sup>6</sup> Les régions de plus forte prévalence sont l'Afrique subsaharienne (24%; IC à 95%: 23,1-25,0%), l'Amérique latine et les Caraïbes (16,1%; IC à 95%: 15,8-16,4%), l'Europe orientale (14,2%; IC à 95%: 14,1-14,4%) et l'Asie du Sud-Est (14%; IC à 95%: 13,0-15,0%). Cependant, au niveau des pays, la prévalence ajustée des PVH dans les échantillons cervicaux varie de 1,6% à 41,9% à travers le monde. La prévalence des PVH selon l'âge culmine dans les tranches d'âge les plus jeunes (<25 ans), avec des valeurs de 21,8% (IC à 95%: 21,3-22,3%) pour le chiffre brut et de 24,0% (IC à 95%: 23,5-24,5%) pour le chiffre ajusté, et est plus faible parmi les groupes d'âge moyen. En Amérique centrale et en Amérique du Sud, une

<sup>2</sup> See No. 43, 2014, pp. 465–492.

<sup>3</sup> Background documents and presentations presented during the SAGE meeting in October 2016. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/), accessed February 2017.

<sup>4</sup> See No. 48, 2016, pp. 561–584.

<sup>5</sup> HPV vaccine background document. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1\\_HPV\\_vaccine\\_background\\_document\\_27Sept2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>6</sup> Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

<sup>2</sup> Voir N° 43, 2014, pp. 465-492.

<sup>3</sup> Documents d'information et exposés présentés lors de la réunion du SAGE d'octobre 2016. Disponibles uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/), consulté en février 2017.

<sup>4</sup> Voir N° 48, 2016, pp. 561-584.

<sup>5</sup> Document d'information sur le vaccin anti-PVH. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1\\_HPV\\_vaccine\\_background\\_document\\_27Sept2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1), consulté en février 2017.

<sup>6</sup> Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

mented.<sup>7</sup> In some low-income countries in Asia and Africa, HPV prevalence is very similar in women in all age groups.<sup>8</sup> HPV types 16 and 18 were the most frequent types worldwide, with HPV-16 the most common type in all regions. HPV-18 and other high-risk types, such as types 31, 39, 51, 52, 56, 58, and 59, had similar prevalence and were among the most common high-risk HPV types after HPV-16.<sup>6</sup> Women infected with one HPV type may be co-infected or subsequently infected with other types.<sup>9</sup>

*HPV prevalence in men:* A systematic review of genital HPV prevalence in men aged >18 years concluded that prevalence peaked at slightly older ages than in women and remained constant or decreased slightly with increasing age. HPV prevalence was high in all regions but varied from 1% to 84% among low-risk men, and from 2% to 93% among high-risk men (sexually transmitted infection [STI] clinic attendees, HIV-positive men, and male partners of women with HPV infection or abnormal cytology). HIV-positive men who have sex with men showed the highest prevalence.<sup>10</sup> Anal HPV infections are very common in men who have sex with men, and almost universal among those who are HIV-infected.<sup>11</sup>

A multicentre clinical trial examined the baseline prevalence of penile, scrotal, and perineal/perianal HPV infection in heterosexual men. The prevalence of any HPV type was 18.7% at the penis, 13.1% at the scrotum, 7.9% at the perineal/perianal region, and 21.0% at any site. HPV was most prevalent in African men and least prevalent in men from the Asia-Pacific region. Age was not associated with risk of positivity for HPV types 6, 11, 16, 18, or any tested HPV types. Having at least 3 lifetime female sexual partners had the greatest effect on HPV prevalence: odds ratio (OR) 3.2 (95% CI: 2.1–4.9) for HPV types 6, 11, 16, and 18; and OR 4.5 (95% CI: 3.3–6.1) for all HPV types tested.<sup>12</sup>

A systematic review of genital HPV among men in sub-Saharan Africa found that the prevalence of any HPV type ranges between 19.1% and 100%.<sup>13</sup> The estimated pooled prevalence of any HPV was 78.2% (95% CI:

augmentation de cette prévalence parmi les groupes plus âgés (≥45 ans) a été constatée.<sup>7</sup> Dans certains pays à faible revenu d'Asie et d'Afrique, elle reste à un niveau pratiquement égal parmi les femmes de toutes les tranches d'âge.<sup>8</sup> Les PVH de types 16 et 18 sont prédominants à l'échelle mondiale, le PVH-16 étant le type le plus fréquent dans toutes les régions. Le PVH-18 et d'autres types à haut risque, comme les types 31, 39, 51, 52, 56, 58 et 59, présentent une prévalence analogue et comptent parmi les types à haut risque les plus courants après le PVH-16.<sup>6</sup> Les femmes infectées par un type donné de PVH peuvent être co-infectées ou infectées ultérieurement par d'autres types.<sup>9</sup>

*Prévalence des PVH chez l'homme:* une revue systématique des données sur les infections à PVH génitales chez les hommes de >18 ans a montré que la prévalence atteint son maximum à un âge légèrement plus avancé chez l'homme que chez la femme, puis reste constante ou recule légèrement avec l'âge. La prévalence enregistrée était élevée dans toutes les régions, mais variait de 1 à 84% chez les hommes à faible risque et de 2 à 93% chez les hommes à haut risque (hommes se présentant dans les dispensaires de traitement des infections sexuellement transmissibles [IST], séropositifs pour le VIH ou partenaires de femmes présentant une infection à PVH ou une cytologie anormale). Les plus fortes valeurs de prévalence ont été relevées chez les hommes positifs pour le VIH qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes.<sup>10</sup> Les infections à PVH anales sont très courantes chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et sont presque universellement présentes chez ceux qui sont en outre infectés par le VIH.<sup>11</sup>

Un essai clinique multicentrique a été réalisé pour étudier la prévalence de référence des infections à PVH péniennes, scrotales et périnéales/périanales chez l'homme hétérosexuel. La prévalence des PVH, tous types confondus, était de 18,7% au niveau du pénis, de 13,1% pour le scrotum, de 7,9% dans la région périnéale/périanales et de 21,0% en un site quelconque. La plus forte prévalence des PVH chez l'homme était enregistrée en Afrique, tandis que la plus faible était observée dans la région Asie-Pacifique. Aucune association n'a été constatée entre l'âge et le risque de positivité pour les PVH des types 6, 11, 16, 18 ou de tout type testé. Le fait d'avoir eu au moins 3 partenaires féminines dans la vie était le facteur ayant la plus forte incidence sur la prévalence des PVH: odds ratio (OR) = 3,2 (IC à 95%: 2,1-4,9) pour les types 6, 11, 16 et 18; et OR = 4,5 (IC à 95%: 3,3-6,1) pour l'ensemble des types de PVH testés.<sup>12</sup>

Une revue systématique sur les infections à PVH génitales chez les hommes en Afrique subsaharienne a indiqué que la prévalence de ces virus, quel qu'en soit le type, se situait entre 19,1% et 100%.<sup>13</sup> La prévalence globale estimée des

<sup>7</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:55–525. S25 e21-41.

<sup>8</sup> Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:621–632.

<sup>9</sup> Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*. 2007; 2:15.

<sup>10</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540–552.

<sup>11</sup> Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

<sup>12</sup> Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*. 2011;203(1): 58–65.

<sup>13</sup> Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014 May; 90:455–462.

<sup>7</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:55–525. S25 e21-41.

<sup>8</sup> Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:621–632.

<sup>9</sup> Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*. 2007; 2:15.

<sup>10</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540–552.

<sup>11</sup> Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

<sup>12</sup> Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*. 2011;203(1): 58–65.

<sup>13</sup> Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014 May; 90:455–462.

54.2–91.6%) among men with HIV infection and 49.4% (95% CI: 30.4–68.6%) among men without HIV ( $P=0.0632$ ). No clear age trend was observed. The most common high-risk HPV types were HPV-16 and HPV-52, and HPV-6 was the most common low-risk HPV type in the general population.

*HPV-associated cervical cancer in women:* Persistent infection with high-risk HPV types is strongly associated with the development of cervical cancer.<sup>14,15</sup> It was estimated that 630 000 new HPV-related cancers occurred in women in 2012, of which 530 000 (84%) were cervical cancer. This resulted in an estimated 266 000 deaths worldwide, accounting for 8% of all female cancer deaths that year.<sup>5,16</sup> HPV-16 and HPV-18 together are responsible globally for 71% of cases of cervical cancer.<sup>17</sup> More specifically, 60.6% (95% CI: 59.6–61.6) of cases are attributed to HPV-16 and 10.2% (95% CI: 9.6–10.9) to HPV-18.<sup>18</sup> HPV-31 accounts for 3.7%, HPV-33 for 3.8%, HPV-45 for 5.9%, HPV-52 for 2.8% and HPV-58 for 2.3% of cervical cancer cases. HPV types 16, 18, 45, 31, 33, 52, and 58 account for approximately 90% of the squamous-cell carcinomas which are positive for HPV DNA.<sup>18,5</sup>

While infection with a high-risk HPV type is the underlying cause of cervical cancer, most women infected with high-risk HPV do not develop cancer. Infection persists in only a small percentage of women and only a small percentage of chronic infections progress to pre-cancer, of which even fewer will progress to invasive cancer.

A large majority (>85%) of cervical cancer cases (445 000 annually) occur in the less developed regions, where it accounts for almost 12% of all cancers in women. In comparison, in more developed regions, cervical cancer accounts for less than 1% of all cancers in women (83 000 annually). Mortality rates vary 18-fold between countries, ranging from <2 per 100 000 women in industrialized countries to 28 per 100 000 in some developing countries.<sup>16</sup>

*Other HPV-associated disease in men and women:* Anogenital HPV infection can result in malignant cancers or benign skin and mucosal tumours, including anogenital warts in men and women. Although a wide variety of HPV types can cause anogenital warts, some studies suggest that types 6 and 11 account for up to

PVH, tous types confondus, était de 78,2% (IC à 95%: 54,2–91,6%) chez les hommes infectés par le VIH et de 49,4% (IC à 95%: 30,4–68,6%) chez les hommes négatifs pour le VIH ( $p=0,0632$ ). Aucune tendance claire en fonction de l'âge n'a été observée. Les types de PVH à haut risque les plus courants étaient le PVH-16 et le PVH-52, tandis que le type à faible risque le plus fréquent dans la population générale était le PVH-6.

*Cancer du col de l'utérus associé aux PVH chez la femme:* il existe une forte association entre l'infection persistante par un PVH à haut risque et l'apparition d'un cancer du col de l'utérus.<sup>14,15</sup> On estime à 630 000 le nombre de nouveaux cas de cancer liés aux PVH survenus chez les femmes en 2012, dont 530 000 (84%) étaient des cas de cancer du col. Le nombre de décès associés était estimé à 266 000 à l'échelle mondiale, soit 8% des décès féminins dus au cancer cette année-là.<sup>5,16</sup> Le PVH-16 et le PVH-18 sont responsables, à eux deux, de 71% des cas de cancer du col dans le monde.<sup>17</sup> Plus précisément, 60,6% des cas (IC à 95%: 59,6–61,6%) sont dus au PVH-16 et 10,2% des cas (IC à 95%: 9,6–10,9%) sont imputables au PVH-18.<sup>18</sup> La contribution des autres types de PVH aux cas de cancer du col est de 3,7% pour le PVH-31, de 3,8% pour le PVH-33, de 5,9% pour le PVH-45, de 2,8% pour le PVH-52 et de 2,3% pour le PVH-58. Les PVH de types 16, 18, 45, 31, 33, 52 et 58 sont responsables d'environ 90% des carcinomes épidermoïdes positifs pour l'ADN du PVH.<sup>18,5</sup>

Bien que l'infection par un PVH à haut risque constitue la cause première des cas de cancer du col utérin, la plupart des femmes infectées ne développent pas pour autant un cancer. L'infection ne persiste que chez un faible pourcentage de femmes; seule une petite proportion de ces infections chroniques donne lieu à des lésions précancéreuses, et une fraction encore plus faible évolue vers un cancer invasif.

La grande majorité (>85%) des cas de cancer du col de l'utérus (445 000 par an) surviennent dans les régions les moins développées, où ils représentent près de 12% des cancers féminins. Par comparaison, dans les régions plus développées, le cancer du col représente <1% de tous les cas de cancer chez la femme (83 000 cas par an). Le taux de mortalité varie d'un facteur pouvant aller jusqu'à 18 entre les pays, de <2 décès pour 100 000 femmes dans les pays industrialisés à 28 pour 100 000 dans certains pays en développement.<sup>16</sup>

*Autres maladies associées aux PVH chez l'homme et la femme:* les infections à PVH de la zone anogénitale peuvent entraîner des cancers malins ou des tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses, y compris des condylomes anogénitaux, chez les individus des deux sexes. Même si des PVH de types très divers peuvent provoquer des condylomes anogénitaux, certaines

<sup>14</sup> Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

<sup>15</sup> Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

<sup>16</sup> De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *IJC* 2017 [in Press].

<sup>17</sup> de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.

<sup>18</sup> Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *EurJCancer*. 2015;51(13):1732–1741.

<sup>14</sup> Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

<sup>15</sup> Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

<sup>16</sup> De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *IJC* 2017 [sous presse].

<sup>17</sup> de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.

<sup>18</sup> Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *EurJCancer*. 2015;51(13):1732–1741.

90% of all cases,<sup>19,20</sup> although the actual contribution of these types to developing genital warts may be lower. In a systematic review of global estimates, the overall reported annual incidence (men and women combined) of anogenital warts (including new and recurrent) ranged from 160 to 289 per 100 000. The estimated median annual incidence of new anogenital warts was 137 per 100 000 men and 121 per 100 000 women. Prevalence ranged from 0.15% to 0.18% in the general population.<sup>21</sup>

HPV infection with certain specific HPV types is also the cause of a proportion of cancers of the anus, the oropharynx, the vulva and vagina, and of the penis. Of HPV-associated cancers, HPV types 16 and 18 are associated with 85% of HPV-related head and neck cancers and 87% of anal cancers – the second and third most frequent HPV-related cancers with, respectively, 38 000 and 35 000 estimated cases per year.<sup>5</sup>

### Pathogen

Human papillomaviruses belong to the family *Papillomaviridae*. The virions are non-enveloped and contain a double-stranded DNA genome. The genetic material is enclosed by an icosahedral capsid composed of major and minor structural proteins, L1 and L2 respectively. These viruses are highly tissue-specific and infect both cutaneous and mucosal epithelium. Based on the genomic sequence of L1, the gene encoding the principal capsid protein, over 200 HPV types have been identified and characterized.<sup>22,23</sup> Papillomavirus isolates are traditionally described as ‘types’. HPV types may be classified in many ways, including the locations on the body that each virus tends to infect (cutaneous or mucosal types) and by their potential to induce cancer, i.e. high-risk vs low-risk types. The International Agency for Research on Cancer currently defines 12 high-risk HPV types which are associated with cancers in humans (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) and additional types for which there is limited evidence of carcinogenicity (types 68 and 73).<sup>22</sup>

### Disease

HPV viruses are spread through contact with infected genital skin, mucous membranes, or bodily fluids, and can be transmitted through sexual intercourse including oral sex. Most (70–90%) of HPV infections are asymptomatic and resolve spontaneously within 1–2 years. If not detected and treated appropriately, persistent infection with high-risk types may progress

études indiquent que jusqu’à 90% des cas pourraient être dus aux types 6 et 11;<sup>19,20</sup> la contribution réelle de ces types de PVH à la survenue de condylomes génitaux pourrait toutefois être plus faible. Une revue systématique des estimations mondiales a indiqué que l’incidence annuelle globale (hommes et femmes) des condylomes anogénitaux (nouveaux et récurrents) variait entre 160 et 289 cas pour 100 000 personnes. L’incidence médiane annuelle des nouveaux condylomes anogénitaux était estimée à 137 pour 100 000 hommes et à 121 pour 100 000 femmes. Le taux de prévalence variait entre 0,15% et 0,18% dans la population générale.<sup>21</sup>

L’infection par certains types spécifiques de PVH est aussi à l’origine d’une partie des cancers de l’anus, de l’oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis. Les PVH de types 16 et 18 sont associés à 85% des cas de cancer de la tête et du cou liés aux PVH et à 87% des cancers de l’anus liés aux PVH. Ces 2 types de cancers sont aux deuxième et troisième rangs des cancers les plus fréquemment associés aux PVH, représentant respectivement quelque 38 000 et 35 000 cas chaque année.<sup>5</sup>

### Agent pathogène

Les papillomavirus humains appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Les virions sont non enveloppés et contiennent un génome à ADN double brin. Le matériel génétique est enfermé dans une capsidie icosaédrique composée de protéines structurales majeure et mineure, L1 et L2 respectivement. Ces virus sont hautement spécifiques de certains tissus et infectent à la fois l’épithélium cutané et l’épithélium muqueux. À partir de la séquence génomique de L1, le gène codant pour la principale protéine de capsidie, plus de 200 types de PVH ont été identifiés et caractérisés.<sup>22,23</sup> Les isolements de papillomavirus sont habituellement désignés selon leur «type». Les types de PVH peuvent être catégorisés de nombreuses manières, notamment selon la partie du corps qu’ils ont tendance à infecter (types cutanés ou muqueux) et selon leur capacité à induire un cancer (types à haut risque ou à faible risque). Le Centre international de recherche sur le cancer a défini 12 types de PVH à haut risque associés à des cancers chez l’être humain (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), ainsi que des types supplémentaires pour lesquels on dispose de preuves limitées de carcinogénicité (types 68 et 73).<sup>22</sup>

### Maladies

Les papillomavirus humains se propagent par contact avec la peau de la région génitale, les muqueuses ou les liquides biologiques infectés et peuvent se transmettre lors de rapports sexuels, y compris par contact bucco-génital. La plupart des infections à PVH (70–90%) sont asymptomatiques et se résolvent spontanément en l’espace de 1 à 2 ans. Si elle n’est pas détectée et traitée correctement, une infection persistante par un type à

<sup>19</sup> Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

<sup>20</sup> Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

<sup>21</sup> Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

<sup>22</sup> International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed February 2017.

<sup>23</sup> Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.

<sup>19</sup> Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

<sup>20</sup> Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

<sup>21</sup> Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

<sup>22</sup> International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. Disponible sur <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, consulté en février 2017.

<sup>23</sup> Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.

to invasive carcinoma at the site of infection, mainly of the genital tract. Persistent HPV infection is a necessary cause of cervical cancer.<sup>15</sup>

Persistent HPV infection is defined by the presence of type-specific HPV DNA on repeated clinical biological samples over a period of time, usually 6 months, although this time period is not universally accepted.<sup>24, 25</sup> About 5–10% of all infected women develop persistent infection. Persistent infections, within months or years, may progress towards premalignant glandular or squamous intra-epithelial lesions, classified histopathologically as cervical intra-epithelial neoplasia (CIN), and to cancer. CIN is further classified as: CIN 1: mild dysplasia; CIN 2: moderate to marked dysplasia; and CIN 3: severe dysplasia to carcinoma in situ. Most CIN lesions regress spontaneously, though over a number of years, lesions on the cervix can slowly become cancerous.

The interval between the acquisition of HPV infection and progression to invasive carcinoma is usually 20 years or longer. The basis for this progression is not well understood but the predisposing conditions and risk factors include the following: HPV type; immune status (susceptibility is greater in persons who are immunocompromised, HIV-infected, or receiving immunosuppressive therapy); co-infection with other STIs (herpes simplex, chlamydia and gonococcal infections); parity and young age at first pregnancy; tobacco smoking. HIV-infected women have a higher prevalence of persistent HPV infection, often with multiple HPV types, and are at increased risk of progression to high-grade CIN and cervical cancer compared to women without HIV infection.<sup>26</sup>

HPV infection is also implicated in a variable range of carcinomas of the anus (88%), the vulva (15–48%, depending on age) and vagina (78%), the penis (51%) and the oropharynx (13–60%, depending on region). In all of these sites HPV-16 is the predominant type.<sup>27, 15</sup>

HPV infection with low-risk types causes anogenital warts in females and males (condylomata acuminata or venereal warts). Over 90% of these are associated with types 6 and 11. The reported median time between infection with HPV types 6 or 11 and the development of anogenital warts is 11–12 months in men and 5–6 months in young women.<sup>21</sup> Anogenital warts can be difficult to treat and, in rare cases, can become malignant.

haut risque peut évoluer pour conduire à un carcinome invasif au niveau du site d'infection, généralement dans les voies génitales. Une infection à PVH persistante constitue une cause nécessaire du cancer du col utérin.<sup>15</sup>

Une infection à PVH persistante est définie comme la présence de l'ADN d'un type spécifique de PVH dans des échantillons cliniques répétés sur une période donnée, qui est généralement de 6 mois, bien que cette durée ne soit pas universellement acceptée.<sup>24, 25</sup> Environ 5 à 10% des femmes infectées sont porteuses d'une infection persistante. Au bout de quelques mois ou de quelques années, ces infections persistantes peuvent évoluer vers des lésions intraépithéliales pré-malignes épidermoïdes ou glandulaires, classées sur le plan histopathologique comme des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN), et vers un cancer. Les CIN sont catégorisées comme suit: CIN 1: dysplasie bénigne; CIN 2: dysplasie modérée à prononcée; et CIN 3: de la dysplasie sévère jusqu'au carcinome in situ. La plupart des lésions de CIN régressent spontanément. Toutefois, sur une période de plusieurs années, les lésions du col peuvent progressivement devenir cancéreuses.

L'intervalle entre l'acquisition de l'infection à PVH et la transformation en carcinome invasif est habituellement de 20 ans ou plus. Les facteurs conditionnant cette progression ne sont pas bien compris, mais parmi les conditions prédisposantes et les facteurs de risque figurent: le type de PVH; le statut immunitaire (sensibilité accrue des personnes immunodéprimées, infectées par le VIH ou sous traitement immunosuppresseur); la co-infection par d'autres IST (herpès simplex, infections à chlamydia ou à gonocoque); la parité et le jeune âge à la première grossesse; et le tabagisme. Les femmes infectées par le VIH présentent une plus forte prévalence d'infections à PVH persistantes, souvent par plusieurs types de PVH, et un risque accru d'évolution vers une CIN de haut grade, puis vers un cancer du col, par rapport aux femmes négatives pour le VIH.<sup>26</sup>

L'infection à PVH est aussi mise en cause dans divers carcinomes de l'anus (88%), de la vulve (15–48% selon l'âge), du vagin (78%), du pénis (51%) et de l'oropharynx (13–60% selon la région). Dans tous ces carcinomes, le PVH-16 est le type prédominant.<sup>27, 15</sup>

L'infection par des PVH à faible risque provoque des condylomes anogénitaux chez les hommes et les femmes (condylomes acuminés ou verrues vénériennes). Plus de 90% de ces cas sont associés aux types 6 et 11. L'intervalle de temps médian signalé entre l'infection par un PVH de type 6 ou 11 et l'apparition de condylomes anogénitaux est de 11 à 12 mois chez les hommes et de 5 à 6 mois chez les jeunes femmes.<sup>21</sup> Les condylomes anogénitaux sont difficiles à traiter et peuvent, dans de rares cas, évoluer vers une forme maligne.

<sup>24</sup> International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, accessed February 2017.

<sup>25</sup> International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Available at [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic\\_HP\\_VaccineTrials.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf), accessed February 2017.

<sup>26</sup> Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

<sup>27</sup> Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.

<sup>24</sup> Centre international de recherche sur le cancer. Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme: papillomavirus humains. Disponible uniquement en langue anglaise sur <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, consulté en février 2017.

<sup>25</sup> Centre international de recherche sur le cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic\\_HP\\_VaccineTrials.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf), consulté en février 2017.

<sup>26</sup> Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

<sup>27</sup> Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.

HPV-6 and HPV-11 can also cause a rare condition known as recurrent respiratory papillomatosis (RRP), in which warts form on the larynx or other parts of the respiratory tract with the risk of airway obstruction. RRP occurs in 2 forms: juvenile onset RRP which is caused by vertical transmission of HPV from mother to a susceptible child perinatally and usually presents in childhood, and adult onset RRP which is probably transmitted horizontally through sexual activity with onset in young adulthood, typically in the third decade of life.<sup>28</sup> RRP causes significant morbidity and may require multiple surgical interventions to maintain a patent airway. It can be fatal and lesions may undergo malignant change.

### Immune response after HPV infection

The median time from HPV infection to seroconversion is approximately 8–12 months, although immunological response varies by individual and HPV type. HPV infections are restricted to the epithelial layer of the mucosa and do not induce a vigorous immune response.<sup>29,24</sup> The best-characterized and most type-specific HPV antibodies are those directed against the L1 protein of the virus. After natural infection, 70–80% of women seroconvert; their antibody responses are typically slow to develop and of low titre and avidity. However, in men there is little response to HPV infection, few men seroconvert, and even after seroconversion, the antibodies produced are not protective.<sup>30</sup>

The available data on whether natural infection with HPV induces protection against reinfection are equivocal. There appears to be a reduced risk of reinfection with the same HPV type but infection does not seem to provide group-specific or general immune protection from reinfection with other HPV types. In most cases, those who develop lesions mount an effective cell-mediated immune (CMI) response and the lesions regress.<sup>31</sup> Failure to develop an effective CMI response to clear the infection results in persistent infection and, in the case of the high-risk HPVs, an increased probability of progression to CIN 2/3.<sup>24</sup>

### Diagnosis of cervical HPV infection/disease

Cervical HPV infection can be diagnosed using tests based on identification of HPV DNA performed on cervical or vaginal swabs. HPV-induced changes in the cervical epithelium can be detected by microscopic examination of exfoliated cells, known as the Papanicolaou (Pap) test. HPV DNA test, cytology, and, particularly in low-resource settings, visual inspection with

Le PVH-6 et le PVH-11 peuvent également entraîner une maladie rare connue sous le nom de papillomatose respiratoire récurrente (PRR), qui donne lieu à la formation de verrues sur le larynx ou d'autres parties des voies respiratoires, avec un risque d'obstruction des voies aériennes. La PRR peut prendre 2 formes différentes: la PRR d'apparition juvénile, qui résulte d'une transmission verticale du PVH de la mère à un enfant sensible durant la période périnatale et qui se manifeste généralement durant l'enfance; et la PRR adulte, qui résulte probablement d'une transmission horizontale par voie sexuelle et se manifeste chez les jeunes adultes, généralement dans la troisième décennie de vie.<sup>28</sup> La PRR est une cause importante de morbidité et peut exiger plusieurs interventions chirurgicales pour maintenir les voies respiratoires dégagées. Elle peut être mortelle et les lésions peuvent subir une transformation maligne.

### Réponse immunitaire suite à une infection à PVH

L'intervalle de temps médian entre l'infection par un PVH et la séroconversion est d'environ 8 à 12 mois, bien que la réponse immunologique varie d'un individu et d'un type de PVH à l'autre. Les infections à PVH se limitent à la couche épithéliale de la muqueuse et n'induisent pas de réponse immunitaire vigoureuse.<sup>29,24</sup> Les anticorps anti-PVH les mieux caractérisés et les plus spécifiques sont ceux qui sont dirigés contre la protéine L1 du virus. Après une infection naturelle, 70% à 80% des femmes présentent une séroconversion; leur réponse en anticorps est généralement lente à se mettre en place et les anticorps produits ont des titres bas et une faible avidité. Cependant, chez les hommes, la réponse à l'infection à PVH est très faible, la séroconversion est rare et, même lorsqu'elle a lieu, les anticorps produits ne sont pas protecteurs.<sup>30</sup>

Les données disponibles sur la protection contre une réinfection pouvant être procurée par une infection naturelle sont difficiles à interpréter. Il semble qu'il y ait une diminution du risque de réinfection par le même type de PVH, mais l'infection ne paraît pas conférer de protection immunitaire spécifique à un groupe ou de protection générale contre la réinfection par d'autres types de PVH. Dans la plupart des cas, les personnes présentant des lésions produisent une réponse immunitaire à médiation cellulaire (IMC) efficace et les lésions régressent.<sup>31</sup> En l'absence d'une réponse IMC efficace, l'infection devient persistante et, dans le cas d'un PVH à haut risque, la probabilité d'évolution vers une CIN 2/3 augmente.<sup>24</sup>

### Diagnostic d'une infection/maladie à PVH du col utérin

L'infection à PVH du col utérin peut être diagnostiquée à l'aide de tests reposant sur l'identification de l'ADN du PVH dans des écouvillonnages cervicaux ou vaginaux. Le PVH induit des changements dans l'épithélium cervical, qui peuvent être détectés par un examen au microscope de cellules exfoliées, connu sous le nom de test de Papanicolaou (Pap). L'identification des lésions et le dépistage du cancer du col reposent sur des tests

<sup>28</sup> Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450–454.

<sup>29</sup> Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

<sup>30</sup> Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.

<sup>31</sup> Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

<sup>28</sup> Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450–454.

<sup>29</sup> Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

<sup>30</sup> Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.

<sup>31</sup> Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

acetic acid are used to identify lesions and screen for cervical cancer.<sup>32, 33</sup>

## Treatment

Although there is no virus-specific treatment for HPV infection, screening and treatment for pre-invasive disease of the cervix is highly successful in preventing progression to cervical cancer.<sup>32</sup> Cervical pre-cancerous lesions can be treated by ablative methods which include destruction of abnormal tissue by burning or freezing (cryotherapy) and surgical removal of abnormal tissue (loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or cone biopsy). In low-income countries, where cervical cancer prevention and control exists, pre-cancerous lesions of the cervix are most commonly treated by cryotherapy.<sup>34</sup> Surgical excision of the affected tissue is also effective (loop electrosurgical excision procedure) and necessary when the lesion is large.<sup>32, 34</sup> Excision by cone biopsy is reserved for more advanced or recurrent cases, especially those involving disease in the endocervical canal.

## Vaccines

Three prophylactic HPV vaccines, directed against high-risk HPV types, are currently available and marketed in many countries worldwide for the prevention of HPV-related disease: the quadrivalent vaccine was first licensed in 2006, the bivalent vaccine in 2007 and the nonavalent vaccine in 2014.<sup>35</sup> All of these vaccines are intended to be administered if possible before the onset of sexual activity, i.e. before first exposure to HPV infection. Using recombinant DNA technology, all 3 vaccines are prepared from the purified L1 structural protein that self-assemble to form HPV type-specific empty shells, termed virus-like particles (VLPs). None of the vaccines contains live biological products or viral DNA, and are therefore non-infectious; they do not contain antibiotics or preservative agents.

By 31 March 2017, globally 71 countries (37%) had introduced HPV vaccine in their national immunization programme for girls, and 11 countries (6%) also for boys.<sup>36</sup>

**Bivalent HPV vaccine:** The bivalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral L1 protein for HPV types 16 and 18. It is available

de détection de l'ADN des PVH, des examens cytologiques et, en particulier en situation de ressources limitées, l'inspection visuelle à l'acide acétique.<sup>32, 33</sup>

## Traitement

Bien qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre les infections à PVH, le dépistage et le traitement des maladies pré-invasives du col utérin sont d'une grande efficacité pour prévenir l'évolution vers un cancer du col.<sup>32</sup> Les lésions précancéreuses du col peuvent être traitées par des méthodes ablatives, consistant par exemple à détruire les tissus anormaux par brûlure ou par application de froid (cryothérapie) ou à procéder à l'excision chirurgicale des tissus anormaux (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse ou conisation). Dans les pays à faible revenu où sont assurés des services de prévention et de lutte contre le cancer du col utérin, les lésions précancéreuses du col sont le plus souvent traitées par cryothérapie.<sup>34</sup> L'excision chirurgicale des tissus touchés est également efficace (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse) et est nécessaire en présence de lésions de grande taille.<sup>32, 34</sup> La conisation est réservée aux cas plus avancés ou récurrents, en particulier lorsque la maladie touche le canal endocervical.

## Vaccins

Trois vaccins prophylactiques, dirigés contre les types de PVH à haut risque, sont actuellement disponibles et commercialisés dans de nombreux pays du monde pour prévenir les maladies liées aux PVH: un vaccin quadrivalent homologué pour la première fois en 2006, un vaccin bivalent homologué en 2007 et un vaccin nonavalant homologué en 2014.<sup>35</sup> Ces vaccins sont tous destinés à être administrés si possible avant le début de l'activité sexuelle, c'est-à-dire avant la première exposition aux PVH. Ces 3 vaccins sont préparés par des techniques de recombinaison de l'ADN à partir de protéines structurales L1 purifiées qui s'assemblent entre elles pour former des enveloppes vides spécifiques au type de PVH ciblé, appelées particules pseudovirales. Aucun de ces vaccins ne contient de produit biologique vivant ou d'ADN viral, de sorte qu'ils ne sont pas infectieux; ils ne renferment aucun antibiotique ou agent conservateur.

Au 31 mars 2017, 71 pays du monde (37%) avaient introduit un vaccin anti-PVH dans leur calendrier de vaccination national pour les filles et 11 pays (6%) l'avaient également fait pour les garçons.<sup>36</sup>

**Vaccin anti-PVH bivalent:** le vaccin bivalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales L1 purifiées des PVH de types 16 et 18. Il est disponible sous

<sup>32</sup> WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf), accessed February 2017.

<sup>33</sup> WHO guidance note. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>34</sup> WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. World Health Organization, Geneva, 2011. Available at [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>35</sup> Gardasil 9. Food and Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, accessed February 2017.

<sup>36</sup> WHO/ Immunization, Vaccines and Biologicals database, as of 31 March 2017. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx), accessed February 2017.

<sup>32</sup> Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112555/1/9789242548693\\_fre.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112555/1/9789242548693_fre.pdf?ua=1&ua=1), consulté en février 2017.

<sup>33</sup> Note d'orientation de l'OMS. Approche globale de prévention et de lutte contre le cancer du col de l'utérus: vers une meilleure santé pour les femmes et les jeunes filles. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2013. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85342/1/9789242505146\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85342/1/9789242505146_fre.pdf?ua=1), consulté en février 2017.

<sup>34</sup> Lignes directrices de l'OMS. Utilisation de la cryothérapie pour le traitement de la néoplasie cervicale intraépithéliale. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148822/1/9789242502855\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148822/1/9789242502855_fre.pdf?ua=1), consulté en février 2017.

<sup>35</sup> Gardasil 9. Food and Drug Administration. Disponible sur <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, consulté en février 2017.

<sup>36</sup> Base de données OMS/ Vaccinations, vaccins et produits biologiques, 31 mars 2017. Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx), consulté en février 2017.



in 1-dose or 2-dose vials or prefilled syringes. It is produced using a baculovirus expression system in *Trichoplusia ni* cells. Each 0.5 mL dose of the bivalent vaccine contains 20 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto a proprietary adjuvant system containing 500 µg of aluminum hydroxide and 50 µg of 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (AS04). This vaccine is indicated for use in females and males from the age of 9 years for the prevention of premalignant anogenital lesions affecting the cervix, vulva, vagina and anus, and cervical and anal cancers causally related to specific HPV types.

**Quadrivalent HPV vaccine:** The quadrivalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral L1 protein for HPV types 6, 11, 16 and 18. It is available in 1-dose vials or prefilled syringes. The vaccine is produced using yeast substrate and includes amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (AAHS) as adjuvant. Each 0.5 mL dose of this vaccine contains 20 µg of HPV-6 L1 protein, 40 µg of HPV-11 L1 protein, 40 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto 225 µg of the adjuvant. This vaccine is indicated for use in females and males from the age of 9 years for the prevention of premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina and anus caused by high-risk HPV types, and anogenital warts causally related to specific HPV types.

**Nonavalent HPV vaccine:** The nonavalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral L1 protein for 9 HPV types (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58). It is available in 1-dose vials or prefilled syringes. As for the quadrivalent vaccine, the nonavalent vaccine is produced using yeast substrate and includes the AAHS adjuvant. Each 0.5 mL dose of this vaccine contains 30 µg of HPV-6 L1 protein, 40 µg of HPV-11 L1 protein, 60 µg of HPV-16 L1 protein, 40 µg of HPV-18 L1 protein, 20 µg of HPV-31 L1 protein, 20 µg of HPV-33 L1 protein, 20 µg of HPV-45 L1 protein, 20 µg of HPV-52 L1 protein and 20 µg of HPV-58 L1 protein adsorbed on 500 µg AAHS. This vaccine is indicated for use in females and males from the age of 9 years for the prevention of premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina and anus caused by high-risk HPV types, and anogenital warts causally related to specific HPV types.

### **Administration, manufacturers' stipulated schedules and storage**

For all HPV vaccines, the vaccination schedule stipulated by the manufacturers depends on the age of the vaccine recipient. The vaccines should be administered intramuscularly in the deltoid region.

**Bivalent HPV vaccine:**<sup>37</sup> For girls and boys aged 9–14 years, a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 5–13 months) is recommended. If the age at the time

forme de flacons de 1 ou 2 doses ou de seringues préremplies. Il est produit au moyen d'un système d'expression du baculovirus dans des cellules de *Trichoplusia ni*. Chaque dose de 0,5 ml de vaccin bivalent contient 20 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18, adsorbés sur un système adjuvant déposé contenant 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide A 3-O-désacyl-4-monophosphorylé (AS04). Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions anogénitales pré-malignes touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus, ainsi que les cancers du col et de l'anus présentant une relation causale avec des types spécifiques de PVH.

**Vaccin anti-PVH quadrivalent:** le vaccin quadrivalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales L1 purifiées des PVH de types 6, 11, 16 et 18. Il est disponible sous forme de flacons monodoses ou de seringues préremplies. Il est produit sur un substrat constitué de levure et contient du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (SHAA) en tant qu'adjuvant. Chaque dose de 0,5 ml de ce vaccin contient 20 µg de protéine L1 du PVH-6, 40 µg de protéine L1 du PVH-11, 40 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18, adsorbés sur 225 µg d'adjuvant. Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions pré-malignes et les cancers touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus dus à des types de PVH à haut risque, ainsi que les condylomes anogénitaux présentant une relation causale avec des types spécifiques de PVH.

**Vaccin anti-PVH nonavalent:** le vaccin nonavalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales L1 purifiées de 9 types de PVH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Il est disponible sous forme de flacons monodoses ou de seringues préremplies. À l'instar du vaccin quadrivalent, il est produit sur un substrat constitué de levure et contient l'adjuvant SHAA. Chaque dose de 0,5 ml de ce vaccin contient 30 µg de protéine L1 du PVH-6, 40 µg de protéine L1 du PVH-11, 60 µg de protéine L1 du PVH-16, 40 µg de protéine L1 du PVH-18, 20 µg de protéine L1 du PVH-31, 20 µg de protéine L1 du PVH-33, 20 µg de protéine L1 du PVH-45, 20 µg de protéine L1 du PVH-52 et 20 µg de protéine L1 du PVH-58, adsorbés sur 500 µg d'adjuvant SHAA. Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions pré-malignes et les cancers touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus dus à des types de PVH à haut risque, ainsi que les condylomes anogénitaux présentant une relation causale avec des types spécifiques de PVH.

### **Administration, conditions de stockage et schémas de vaccination indiqués par le fabricant**

Pour tous les vaccins anti-PVH, le schéma de vaccination indiqué par le fabricant dépend de l'âge de la personne vaccinée. Les vaccins doivent être administrés par voie intramusculaire dans la région du deltoïde.

**Vaccin anti-PVH bivalent:**<sup>37</sup> chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans, un schéma de vaccination à 2 doses (0,5 ml à 0 et 5-13 mois) est recommandé. Si l'âge au moment de la première

<sup>37</sup> Cervarix. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf), accessed February 2017.

<sup>37</sup> Cervarix. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf), consulté en février 2017.

of the first dose is  $\geq 15$  years, 3 doses (0.5 mL at 0, 1, 6 months) are recommended. The second dose can be given between 1 and 2.5 months after first dose and the third dose between 5 and 12 months after the first dose. If, at any age, the second vaccine dose is administered before the fifth month after the first dose, the third dose should always be administered. The need for a booster dose has not been established.

*Quadrivalent HPV vaccine:*<sup>38</sup> For girls and boys aged 9–13 years, this vaccine can be administered according to a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 6 months). If the second vaccine dose is administered earlier than 6 months after the first dose, a third dose should be administered. Alternatively, the vaccine can be administered according to a 3-dose (0.5 mL at 0, 2, 6 months) schedule. The second dose should be administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose.

For girls and boys 14 years of age and older, the vaccine should be administered according to a 3-dose schedule (0.5 mL at 0, 2, 6 months). The second dose should be administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. The need for a booster dose has not been established.

*Nonavalent HPV vaccine:*<sup>39</sup> For girls and boys aged 9–14 years, a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 5–13 months) is recommended. If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered. The vaccine can be administered according to a 3-dose schedule (0.5 mL at 0, 2, 6 months). The second dose should be administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. For individuals 15 years of age and older, the 9-valent vaccine should be administered according to a 3-dose schedule (0.5 mL at 0, 2, 6 months).

*Storage of HPV vaccines:* HPV vaccines should be maintained at 2–8 °C, not frozen, and administered as soon as possible after being removed from the refrigerator. However, for the bivalent vaccine, stability has been demonstrated when stored outside the refrigerator for up to 3 days at temperatures between 8 °C and 25 °C, or for up to 1 day at temperatures between 25 °C and 37 °C. For the quadrivalent vaccine, stability studies demonstrate that the vaccine is stable for 3 days when stored at temperatures from 8 °C to 42 °C. For the nonavalent vaccine, data indicate that the vaccine components are stable for up to 3 days when stored at temperatures from 8 °C to 25 °C.

dose est  $\geq 15$  ans, il est préconisé d'adopter un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 1 et 6 mois). La deuxième dose peut alors être injectée entre 1 et 2,5 mois après la première dose et la troisième entre 5 et 12 mois après la première dose. Si à un âge quelconque, la deuxième dose est administrée avant le cinquième mois suivant la première dose, il faudra toujours administrer une troisième dose. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

*Vaccin anti-PVH quadrivalent:*<sup>38</sup> Chez les filles et les garçons de 9 à 13 ans, ce vaccin peut être administré selon un schéma à 2 doses (0,5 ml à 0 et 6 mois). Si la seconde dose de vaccin est injectée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose devra être administrée. Il est aussi possible d'administrer ce vaccin selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra alors être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième.

Chez les filles et les garçons de 14 ans ou plus, il convient d'administrer ce vaccin selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

*Vaccin anti-PVH nonavalent:*<sup>39</sup> chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans, un schéma de vaccination à 2 doses (0,5 ml à 0 et 5–13 mois) est recommandé. Si la seconde dose de vaccin est injectée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée. Il est possible d'administrer ce vaccin selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra alors être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième. Chez les sujets de 15 ans ou plus, le vaccin nonavalent doit être administré selon un schéma à 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois).

*Conservation des vaccins anti-PVH:* Les vaccins anti-PVH doivent être conservés entre 2°C et 8°C, sans congélation, et doivent être administrés dès que possible après avoir été retirés du réfrigérateur. Il a cependant été démontré que le vaccin bivalent reste stable lorsqu'il est conservé à l'extérieur du réfrigérateur pendant une période allant jusqu'à 3 jours à une température comprise entre 8°C et 25°C ou jusqu'à 1 jour à une température de 25°C à 37°C. Pour le vaccin quadrivalent, les études de stabilité ont montré que le vaccin est stable pendant 3 jours lorsqu'il est conservé à une température comprise entre 8°C et 42°C. Pour le vaccin nonavalent, les données indiquent que les composantes vaccinales sont stables pendant une période allant jusqu'à 3 jours à une température de 8°C à 25°C.

<sup>38</sup> Gardasil. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf), accessed February 2017.

<sup>39</sup> Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf), accessed February 2017.

<sup>38</sup> Gardasil. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf), consulté en février 2017.

<sup>39</sup> Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf), consulté en février 2017.

## Vaccine immunogenicity, efficacy and effectiveness

The mechanism of protection conferred by HPV vaccines is assumed, on the basis of data from animal models, to be mediated by polyclonal neutralizing antibodies against the major viral coat protein, L1.<sup>24</sup> In clinical trials of the vaccines, a peak antibody titre was observed 4 weeks after the third dose and declined within the first year, then stabilized at a plateau titre after 18 months. The serological response after vaccination is much stronger (1–4 logs higher) than the response after natural infection. The reasons are unclear but may be related to better targeting/activation of lymph node cells by vaccines than by mucosal infections, and possibly by the use of adjuvants in the existing vaccines. Long-lived plasma cells, which primarily reside in the bone marrow, continuously produce Immunoglobulin G (IgG) antibodies and are responsible for long-term HPV-specific antibody persistence.<sup>24</sup>

Vaccine-induced circulating antibodies are thought to reach the site of infection by active IgG transudation in the female genital tract. Immunization also elicits memory B cells though their contribution to long-term protection is unclear.<sup>40</sup> Protective efficacy depends upon the quantity but also the quality (affinity) of vaccine-induced antibodies.<sup>41</sup> Memory B cells elicited by the first vaccine dose require at least 4–6 months to mature and differentiate into high-affinity B cells. This implies that any vaccination schedule should include an interval of at least 4 months between the prime dose (first dose) and the prime-boost (last dose) to efficiently reactivate memory B cells and trigger their differentiation into antibody-secreting plasma cells. Two-dose schedules with shorter intervals (prime-prime) might not allow this affinity maturation and could result in shorter duration of protection. Data on whether a 1-dose schedule confers adequate levels of protection are contradictory. A recent study found that the response to a single dose of bivalent vaccine conferred 100% seroprotection against HPV-16 and HPV-18 up to 4 years in this cohort.<sup>42</sup> In contrast, another study reported that after 5 years of follow-up, women who received a single dose of quadrivalent vaccine had a higher cumulative incidence (4.3%) of high-grade cytology, CIN, adenocarcinoma in situ, and invasive cervical cancer than women who received 2 doses (3.0% ( $P=0.04$ )).<sup>43</sup>

## Immunogénicité et efficacité des vaccins

D'après les données provenant de modèles animaux, on suppose que le mécanisme de protection des vaccins anti-PVH repose sur des anticorps polyclonaux neutralisants dirigés contre la protéine d'enveloppe principale du virus, L1.<sup>24</sup> Lors des essais cliniques, un pic du titre d'anticorps a été observé 4 semaines après la troisième dose, suivi d'un déclin au cours de la première année, puis d'une stabilisation à un niveau plateau au bout de 18 mois. La réponse sérologique après la vaccination est beaucoup plus forte (supérieure de 1 à 4 unités logarithmiques) que la réponse à une infection naturelle, pour des raisons qui sont peu claires, mais qui pourraient être liées à un ciblage/une activation plus efficace des cellules des ganglions lymphatiques par les vaccins que par les infections muqueuses, ainsi qu'à l'utilisation d'adjuvants dans les vaccins existants. Les plasmocytes à longue durée de vie, qui résident principalement dans la moelle osseuse, produisent en permanence des anticorps IgG et sont responsables de la persistance à long terme des anticorps spécifiquement dirigés contre les PVH.<sup>24</sup>

On pense que les anticorps circulants induits par la vaccination atteignent le site de l'infection par transsudation active des IgG dans les voies génitales féminines. La vaccination induit aussi la formation de cellules mémoires B, mais leur contribution à la protection à long terme n'est pas clairement établie.<sup>40</sup> L'efficacité de la protection dépend non seulement de la quantité mais aussi de la qualité (affinité) des anticorps produits par la vaccination.<sup>41</sup> Il faut compter au moins 4 à 6 mois pour que les cellules mémoires B induites par la première dose de vaccin arrivent à maturité et se différencient en cellules B à forte affinité. Cela implique que tout calendrier de vaccination doit prévoir un intervalle d'au moins 4 mois entre la primovaccination (première dose) et la primovaccination-rappel (dernière dose) pour réactiver efficacement les cellules mémoires B et déclencher leur différenciation en plasmocytes sécrétant des anticorps. Les schémas à 2 doses avec des intervalles plus courts (primovaccination-primovaccination) pourraient ne pas permettre cette maturation de l'affinité et engendrer une protection de plus courte durée. Les données sur la capacité d'un schéma à dose unique à conférer un niveau de protection adéquat sont contradictoires. Une étude récente a conclu que la réponse à une dose unique de vaccin bivalent produisait une séroprotection de 100% contre le PVH-16 et le PVH-18 pendant une période allant jusqu'à 4 ans dans la cohorte étudiée.<sup>42</sup> En revanche, une autre étude a indiqué qu'après 5 années de suivi, les femmes ayant reçu une dose unique de vaccin quadrivalent présentaient une incidence cumulée plus importante (4,3%) d'anomalies de cytologie de haut grade, de CIN, d'adénocarcinomes in situ et de cancers invasifs du col que les femmes ayant reçu 2 doses (3,0% ( $p=0,04$ )).<sup>43</sup>

<sup>40</sup> Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937–5949.

<sup>41</sup> Dauner JG et al. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.

<sup>42</sup> Safaeian M et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250.

<sup>43</sup> Zeybek B, Rodriguez A. Comparison of long term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. Paper presented at: 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; 12–15 March 2017; National Harbor, MD. Available at [https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf\\_id=239030&searchstring=&coverage\\_day=0&nonus=0&page=1](https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1), accessed May 2017.

<sup>40</sup> Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937–5949.

<sup>41</sup> Dauner JG et al. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.

<sup>42</sup> Safaeian M et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250.

<sup>43</sup> Zeybek B, Rodriguez A. Comparison of long term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. Paper presented at: 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; 12–15 March 2017; National Harbor, MD. Available at [https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf\\_id=239030&searchstring=&coverage\\_day=0&nonus=0&page=1](https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1), accessed May 2017.

Break-through cases in vaccinated individuals have not yet been unequivocally identified in clinical studies, precluding the identification of a minimal antibody threshold level that would correlate with protection against CIN 2 or 3, or against persistent infection. Thus no specific immune correlate is yet available. The specific assays that have been developed to evaluate the immune response include: VLP-based enzyme immunoassay, competitive immunoassay with labelled neutralizing monoclonal antibodies, and in vitro neutralization. Different serologic assays were used for the bivalent and quadrivalent vaccine trials and the results cannot be directly compared. Further information can be found in the *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines and in the WHO human papillomavirus laboratory manual*.<sup>44, 45</sup>

HPV vaccines were licensed on the basis of the demonstration of their clinical efficacy in young adult women and, for the quadrivalent and nonavalent vaccines, also in young adult men. The age extension for pre-adolescent and adolescent girls and boys for all 3 vaccines, in whom efficacy trials would not be feasible (due to ethical considerations and follow-up time from infection to development of detectable lesions), was granted because studies demonstrated that antibody responses in adolescent girls were not inferior to those elicited in women (immunological bridging).

#### (i) Three-dose schedules

All 3 HPV vaccines were originally licensed and marketed using a 3-dose vaccination schedule. However, a 2-dose schedule was subsequently approved for all 3 vaccines, based on immunogenicity data. Approval of the 2-dose indication was based on demonstration of non-inferiority of the immune response when compared to young adult women in whom efficacy has been proven.

After a 3-dose schedule, the bivalent, quadrivalent and nonavalent vaccines are highly immunogenic with the highest immune responses observed in girls aged 9–15 years.<sup>46, 47</sup> Antibody titres remain high for at least 10 years for the bivalent vaccine with 100% seropositivity,<sup>48, 49</sup> for at least 9.9 years for the quadrivalent

Aucun cas d'échec vaccinal n'a encore été identifié de manière catégorique parmi les sujets vaccinés dans le cadre des études cliniques, ce qui empêche toute détermination d'un titre seuil minimal d'anticorps pouvant être corrélé à l'obtention d'une protection contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre les infections persistantes. On ne dispose donc encore d'aucun corrélat immunitaire spécifique. Les épreuves spécifiques mises au point pour évaluer la réponse immunitaire comprennent: un test immunoenzymatique fondé sur les particules pseudovirales, une épreuve immunologique de compétition avec des anticorps monoclonaux neutralisants marqués et une neutralisation in vitro. Des épreuves sérologiques différentes ont été employées dans les essais sur les vaccins bivalent et quadrivalent et leurs résultats ne se prêtent pas à une comparaison directe. Des informations complémentaires sont fournies dans les documents *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines et Human papillomavirus laboratory manual* de l'OMS.<sup>44, 45</sup>

Les vaccins anti-PVH ont été homologués sur la base de leur efficacité clinique démontrée chez les jeunes femmes adultes et, pour les vaccins quadrivalent et nonavalent, chez les jeunes hommes adultes également. L'extension de l'âge cible des 3 vaccins aux filles et aux garçons préadolescents et adolescents, chez lesquels les essais d'efficacité ne seraient pas réalisables (en raison de considérations éthiques et de la durée de suivi nécessaire, depuis l'infection jusqu'à l'apparition de lésions décelables), a été autorisée parce que des études ont démontré que les réponses en anticorps des adolescentes n'étaient pas inférieures à celles induites chez les femmes (études d'extrapolation ou de «bridging» immunologique).

#### i) Schémas à 3 doses

Les 3 vaccins ont tous été initialement homologués et commercialisés pour un schéma de vaccination à 3 doses. Par la suite, le schéma à 2 doses a toutefois été approuvé pour les 3 vaccins, sur la base des données d'immunogénicité. L'indication de la vaccination à 2 doses a été approuvée suite à la démonstration de la non-infériorité de la réponse immunitaire par rapport à celle des jeunes femmes adultes chez lesquelles l'efficacité était attestée.

Après avoir été administrés selon un schéma à 3 doses, les vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent sont hautement immunogènes, les réponses immunitaires les plus fortes étant observées chez les filles âgées de 9 à 15 ans.<sup>46, 47</sup> Les titres d'anticorps restent élevés pendant au moins 10 ans pour le vaccin bivalent, avec une séropositivité de 100%,<sup>48, 49</sup> pendant au moins

<sup>44</sup> Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Available at [http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex\\_4\\_Recommendations\\_recombinant\\_human\\_papillomavirus\\_virus-like\\_particle\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex_4_Recommendations_recombinant_human_papillomavirus_virus-like_particle_vaccines.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>45</sup> WHO Human papillomavirus laboratory manual. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO\\_IVB\\_10.12\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf), accessed March 2017.

<sup>46</sup> Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

<sup>47</sup> Van Damme P et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28–39.

<sup>48</sup> Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162.

<sup>49</sup> Schwarz TF et al. 10-Year Follow-Up On Immunogenicity And Safety Of The Human Papillomavirus (HPV)-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine Administered To 10–14-Year-Old Girls. Abstract at WSPID 2015, Rio de Janeiro, Brazil. Available at <http://wspid.kenes.com/Documents/WSPID%20All%20Abstracts.pdf>, accessed April 2017.

<sup>44</sup> Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Disponible sur [http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex\\_4\\_Recommendations\\_recombinant\\_human\\_papillomavirus\\_virus-like\\_particle\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex_4_Recommendations_recombinant_human_papillomavirus_virus-like_particle_vaccines.pdf?ua=1), consulté en février 2017.

<sup>45</sup> WHO Human papillomavirus laboratory manual. Disponible sur [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO\\_IVB\\_10.12\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf), consulté en mars 2017.

<sup>46</sup> Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

<sup>47</sup> Van Damme P et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28–39.

<sup>48</sup> Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162.

<sup>49</sup> Schwarz TF et al. 10-Year Follow-Up On Immunogenicity And Safety Of The Human Papillomavirus (HPV)-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine Administered To 10–14-Year-Old Girls. Abstract at WSPID 2015, Rio de Janeiro, Brésil. Disponible sur <http://wspid.kenes.com/Documents/WSPID%20All%20Abstracts.pdf>, consulté en avril 2017.

vaccine,<sup>5,50</sup> and for at least 5 years for the nonavalent vaccine.<sup>51</sup>

The quadrivalent vaccine has been evaluated in 3 Phase II/III studies. Within the long term follow-up study, seropositivity rates for the total IgG Luminex immunoassay were 97.6%, 96.3%, 100% and 91.4% for the anti-HPV types 6, 11, 16 and 18.<sup>50</sup> High efficacy against high grade cervical, vulvar and vaginal lesions (98.2% 95% CI: 93.3–99.8) for CIN2+, and (100% 95% CI: 82.6–100) for vulvar intraepithelial neoplasia grade 2+ and vaginal intra-epithelial neoplasia grade 2+ due to the HPV types in the vaccine were reported in these pre-licensure trials in vaccine recipients not already infected with HPV.<sup>52</sup> Clinical efficacy against infection and cervical, vaginal and vulvar lesions of any grade has been demonstrated with the quadrivalent vaccine.<sup>53</sup>

Efficacy of the bivalent vaccine has been evaluated in 2 Phase III studies.<sup>54,55</sup> In both studies high efficacy was observed against infection and cervical lesions associated with HPV-16 and HPV-18 in women not already infected with HPV (HPV-naïve).<sup>54,55</sup> In one study efficacy irrespective of HPV type was 64.9% (95% CI: 52.7–74.2) against CIN2+ and 93.2% (95% CI: 78.9–98.7) against CIN3+ in HPV-naïve women.<sup>54</sup> In the other study, efficacy against CIN2+ irrespective of type was 80.8% (95% CI: 52.6–93.5) in HPV-naïve women.<sup>56</sup>

The immunogenicity of the bivalent and quadrivalent vaccines was compared in a head-to-head trial. Neutralizing antibodies against HPV-16 and HPV-18 were 3.7 and 7.3-fold higher, respectively, for the bivalent compared to the quadrivalent vaccine in women aged 18–26 years at month 7 after initiation of the vaccination course.<sup>57</sup> After 60 months of follow-up, geometric

9,9 ans pour le vaccin quadrivalent,<sup>5,50</sup> et pendant au moins 5 ans pour le vaccin nonavalent.<sup>51</sup>

Le vaccin quadrivalent a été évalué dans le cadre de 3 études de phase II/III. Dans l'étude de suivi à long terme, les taux de séropositivité obtenus pour les IgG totaux avec l'épreuve immunologique Luminex étaient de 97,6%, 96,3%, 100% et 91,4% pour les anticorps dirigés contre les PVH de types 6, 11, 16 et 18, respectivement.<sup>50</sup> Dans le cadre de ces essais pré-homologation, une haute efficacité vaccinale a été signalée contre les lésions cervicales, vulvaires et vaginales de haut grade (98,2%, IC à 95%: 93,3-99,8) de type CIN 2+, ainsi que contre les néoplasies intraépithéliales vulvaires et vaginales de grade 2+ dues aux types de VPH contenus dans le vaccin (100%, IC à 95%: 82,6-100) chez les personnes vaccinées ne présentant pas d'infection à PVH préalable.<sup>52</sup> L'efficacité clinique du vaccin quadrivalent contre les infections et les lésions cervicales, vaginales et vulvaires de grade quelconque a été démontrée.<sup>53</sup>

L'efficacité du vaccin bivalent a été évaluée dans le cadre de 2 études de phase III.<sup>54,55</sup> Dans ces 2 études, une haute efficacité a été constatée contre les infections et les lésions cervicales associées au PVH-16 et au PVH-18 chez les femmes ne présentant pas d'infection à PVH préalable (naïves aux PVH).<sup>54,55</sup> Dans l'une des études, l'efficacité chez les femmes naïves aux PVH était de 64,9% (IC à 95%: 52,7-74,2) contre les CIN 2+ et de 93,2% (IC à 95%: 78,9-98,7) contre les CIN 3+, indépendamment du type de PVH.<sup>54</sup> Dans l'autre étude, l'efficacité contre les CIN 2+, indépendamment du type de PVH, s'élevait à 80,8% (IC à 95%: 52,6-93,5) chez les femmes naïves aux PVH.<sup>56</sup>

L'immunogénicité des vaccins bivalent et quadrivalent a été comparée dans le cadre d'une étude comparative directe. Au 7<sup>e</sup> mois après le début de la série de vaccinations, le vaccin bivalent donnait des titres d'anticorps neutralisants contre le PVH-16 et le PVH-18 supérieurs, d'un facteur 3,7 et 7,3 respectivement, à ceux du vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 26 ans.<sup>57</sup> Après 60 mois de suivi, les titres moyens géomé-

<sup>50</sup> Nygard M et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunology* 2015;22(8):943–948.

<sup>51</sup> Joura EA. Introduction of Immune Memory Following Administration of the 9-valent HPV vaccine. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) Salzburg, Austria. 15–18 June 2016. Presentation OC 06-02. Available at: <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed April 2017.

<sup>52</sup> Kjar SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009; 2:868–878.

<sup>53</sup> Garland SM et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63(4): 519–527.

<sup>54</sup> Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.

<sup>55</sup> Hildesheim A et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014; 32, (39) 5087–5097.

<sup>56</sup> Lang Kuhs KA et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am.J Epidemiol* 2014; 180, (6) 599–607.

<sup>57</sup> Einstein MH et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix TM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.

<sup>50</sup> Nygard M et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunology* 2015;22(8):943–948.

<sup>51</sup> Joura EA. Introduction of Immune Memory Following Administration of the 9-valent HPV vaccine. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) Salzburg, Austria. 15–18 June 2016. Presentation OC 06-02. Disponible sur <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, consulté en avril 2017.

<sup>52</sup> Kjar SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009; 2:868–878.

<sup>53</sup> Garland SM et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63(4): 519–527.

<sup>54</sup> Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.

<sup>55</sup> Hildesheim A et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014; 32, (39) 5087–5097.

<sup>56</sup> Lang Kuhs KA et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am.J Epidemiol* 2014; 180, (6) 599–607.

<sup>57</sup> Einstein MH et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix TM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.

mean titres (GMTs) were consistently higher in those receiving the bivalent vaccine across all age strata (18–45 years): 2.3–7.8-fold higher for HPV-16 and 7.8–12.1-fold higher for HPV-18.<sup>58</sup> However, the clinical relevance of these findings is unclear as no correlate of protection has been defined.

Two randomized controlled trials compared 3 doses of nonavalent vaccine to 3 doses of quadrivalent vaccine in women aged 16–26 years<sup>59</sup> and in girls aged 9–15 years.<sup>60</sup> In girls aged 9–15 years, there was no significant difference and non-inferiority in GMTs for HPV types included in both vaccines (types 6, 11, 16, and 18) at 7 months. The nonavalent HPV vaccine resulted in substantially higher GMTs for types not included in the quadrivalent vaccine (types 31, 33, 45, 52, and 58) than the quadrivalent HPV vaccine. A seroconversion rate of 100% to HPV types 6, 11, 16, and 18 at 7 months was observed in both vaccine groups. In females aged 16–26-years, there was no significant difference and non-inferiority in GMTs for HPV-6 and HPV-16 at 7 months and 24 months between the nonavalent and quadrivalent HPV vaccines. The quadrivalent vaccine resulted in higher GMTs for HPV-11 but the nonavalent vaccine was non-inferior, while the nonavalent vaccine resulted in higher GMTs for HPV-18. The nonavalent vaccine also resulted in substantially higher GMTs for HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 than the quadrivalent vaccine at 7 and 24 months. The rates of seroconversion were not significantly different between vaccines for HPV types 6, 11, 16 and 18 at 7 months and 24 months, except for HPV-18 at 24 months, which favoured the nonavalent vaccine. The nonavalent vaccine resulted in higher seropositivity to HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 at 7 months and 24 months. With respect to immunogenicity related to HPV types 6, 11, 16, and 18, there was no significant difference between the nonavalent and quadrivalent HPV vaccines. However, with regard to clinical outcomes related to HPV types 31, 33, 45, 52, and 58, the nonavalent vaccine showed high efficacy against persistent infection at 6 and 12 months, CIN1, CIN 2 and CIN 2+ compared with the quadrivalent vaccine.<sup>59, 61</sup>

triques obtenus avec le vaccin bivalent demeuraient systématiquement plus élevés – d'un facteur de 2,3-7,8 pour le PVH-16 et d'un facteur de 7,8-12,1 pour le PVH-18 – pour l'ensemble des tranches d'âge (18-45 ans).<sup>58</sup> Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'est pas évidente car aucun corrélat de protection n'a été défini.

Deux essais contrôlés randomisés ont permis de comparer l'administration de 3 doses de vaccin nonavalent avec 3 doses de vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 16 à 26 ans<sup>59</sup> et les filles âgées de 9 à 15 ans.<sup>60</sup> Chez les filles de 9 à 15 ans, on n'a relevé aucune différence et aucune non-infériorité notables des titres moyens géométriques pour les types de PVH contenus dans les 2 vaccins (6, 11, 16 et 18) à 7 mois. Le vaccin anti-PVH nonavalent avait induit des titres moyens géométriques considérablement plus élevés que le vaccin quadrivalent contre les types de PVH non contenus dans le vaccin quadrivalent (31, 33, 45, 52 et 58). Un taux de séroconversion de 100% contre les types 6, 11, 16 et 18 était observé à 7 mois pour les 2 vaccins. Chez les femmes de 16 à 26 ans, aucune différence et aucune non-infériorité notables des titres moyens géométriques obtenus à 7 mois et à 24 mois contre le PVH-6 et le PVH-16 n'a été relevée entre les vaccins anti-PVH nonavalent et quadrivalent. Le vaccin quadrivalent avait induit des titres moyens géométriques supérieurs contre le PVH-11, mais sans infériorité du vaccin nonavalent, tandis que le vaccin nonavalent donnait des titres moyens géométriques plus élevés contre le PVH-18. Le vaccin nonavalent avait également induit des titres moyens géométriques considérablement plus élevés que le vaccin quadrivalent contre les PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58 à 7 mois et à 24 mois. Les taux de séroconversion des vaccins ne présentaient pas de différence significative contre les PVH de types 6, 11, 16 et 18 à 7 mois et à 24 mois, à l'exception du PVH-18 à 24 mois, pour lequel le vaccin nonavalent donnait de meilleurs résultats. Le vaccin nonavalent induisait une plus grande séropositivité aux types 31, 33, 45, 52 et 58 à 7 mois et à 24 mois. Aucune différence notable de l'immunogénicité relative aux PVH de types 6, 11, 16 et 18 n'a été observée entre les vaccins anti-PVH nonavalent et quadrivalent. Toutefois, en ce qui concerne les issues cliniques associées aux PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58, le vaccin nonavalent manifestait une plus grande efficacité que le vaccin quadrivalent contre les infections persistantes à 6 mois et 12 mois, ainsi que contre les CIN 1, CIN 2 et CIN 2+.<sup>59, 61</sup>

<sup>58</sup> Einstein M. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Dec; 10(12): 3435–3445.

<sup>59</sup> Joura EA et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015;372(8):711–723.

<sup>60</sup> Vesikari T et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–998.

<sup>61</sup> Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: Systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04\\_Clinical\\_trials\\_of\\_HPV\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>58</sup> Einstein M. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Dec; 10(12): 3435–3445.

<sup>59</sup> Joura EA et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015;372(8):711–723.

<sup>60</sup> Vesikari T et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–998.

<sup>61</sup> Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04\\_Clinical\\_trials\\_of\\_HPV\\_vaccines.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf?ua=1), consulté en février 2017.

## (ii) Two- dose schedules<sup>62</sup>

Results of a systematic review<sup>63, 61</sup> indicate that immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in girls aged 9–14 years are non-inferior to 3 doses in women aged 15–24 years.<sup>64</sup>

In 4 randomized studies (1 of quadrivalent, 2 of bivalent, and 1 of nonavalent vaccine)<sup>65, 66, 67, 68</sup> and 2 non-randomized trials<sup>69, 70</sup> (of quadrivalent and bivalent vaccines), immunogenicity outcomes were compared using a 2-dose schedule (0, 6 months, and some with a 0, 12 months arm) in girls aged 9–14 years and a 3-dose schedule (0, 1 or 2, 6 months) in young women aged 15–26 years. In the randomized studies, 2 doses in girls were non-inferior to, or resulted in higher GMTs, than 3 doses in young women, for all 9 HPV types measured except HPV-45 (non-inferiority inconclusive). For seroconversion at 7 months, there was no significant difference between groups for all 9 HPV types measured. In the 2 non-randomized studies, with 2 doses GMTs were non-inferior for HPV-11 and HPV-18, but inconclusive for HPV-6 and HPV-16; seroconversion was not reported.<sup>61</sup>

A recent study compared immunogenicity of the nonavalent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in young women.<sup>71</sup> At 4 weeks after the last dose, HPV antibody responses in girls and boys aged 9–14 years given 2 doses separated by 6 or 12 months were non-inferior to HPV antibody

## i) Schémas à 2 doses<sup>62</sup>

Les résultats d'une revue systématique<sup>63, 61</sup> indiquent que l'immunogénéité de 2 doses de vaccin anti-PVH chez les filles de 9 à 14 ans n'est pas inférieure à celle de 3 doses administrées aux femmes de 15 à 24 ans.<sup>64</sup>

Dans le cadre de 4 études randomisées (1 sur le vaccin quadrivalent, 2 sur le vaccin bivalent et 1 sur le vaccin nonavalent)<sup>65, 66, 67, 68</sup> et de 2 essais non randomisés<sup>69, 70</sup> (sur les vaccins quadrivalent et bivalent), on a comparé les résultats d'immunogénéité d'un schéma à 2 doses (à 0 et 6 mois, et pour certains bras d'étude à 0 et 12 mois) chez les filles de 9 à 14 ans par rapport à un schéma à 3 doses (à 0 mois, 1 ou 2 mois, et 6 mois) chez les jeunes femmes de 15 à 26 ans. Dans les études randomisées, le schéma à 2 doses chez les filles donnait des titres moyens géométriques non inférieurs, voire supérieurs, à ceux du schéma à 3 doses chez les jeunes femmes, pour les 9 types de PVH mesurés à l'exception du PVH-45 (non infériorité non concluante). Concernant la séroconversion à 7 mois, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes pour les 9 types de PVH mesurés. Dans les 2 études non randomisées, les titres moyens géométriques obtenus avec le schéma à 2 doses étaient non inférieurs pour le PVH-11 et le PVH-18, mais non concluants pour le PVH-6 et le PVH-16; les données de séroconversion n'étaient pas disponibles.<sup>61</sup>

Une étude récente a comparé l'immunogénéité du vaccin anti-PVH nonavalent selon qu'il était administré selon un schéma à 2 doses chez les filles et les garçons ou selon un schéma à 3 doses chez les jeunes femmes.<sup>71</sup> Quatre semaines après l'administration de la dernière dose, les réponses en anticorps anti-PVH des filles et des garçons de 9 à 14 ans ayant reçu 2 doses

<sup>62</sup> Of note, the vaccines are not licensed in a 2-dose schedule in all countries.

<sup>63</sup> D'Addario M et al. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_HPV\\_Evidence\\_based\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1), accessed July 2014).

<sup>64</sup> Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_immunogenicity\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf), accessed February 2017.

<sup>65</sup> Dobson SRM 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.

<sup>66</sup> Romanowski B et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1):20–29.

<sup>67</sup> A phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>, accessed September 2016.

<sup>68</sup> Puthanakit T et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9–14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15–25 Years. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214(4):525–536.

<sup>69</sup> Lazzano-Ponce E et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose versus a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* 2014;32:725–732.

<sup>70</sup> Hernandez-Avila M et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using two versus three doses at month 21: an epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1)30–38.

<sup>71</sup> Iversen OE 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 Dec 13;316(22):2411–2421.

<sup>62</sup> Il convient de noter que tous les pays n'ont pas homologué l'utilisation d'un schéma à 2 doses pour ce vaccin.

<sup>63</sup> D'Addario M et al. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014: Annex 1 ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_HPV\\_Evidence\\_based\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1)).

<sup>64</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau II : Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_immunogenicity\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf), consulté en février 2017.

<sup>65</sup> Dobson SRM 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.

<sup>66</sup> Romanowski B et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1):20–29.

<sup>67</sup> A phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>, accessed September 2016.

<sup>68</sup> Puthanakit T et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9–14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15–25 Years. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214(4):525–536.

<sup>69</sup> Lazzano-Ponce E et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose versus a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* 2014;32:725–732.

<sup>70</sup> Hernandez-Avila M et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using two versus three doses at month 21: an epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1)30–38.

<sup>71</sup> Iversen OE 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 Dec 13;316(22):2411–2421.

responses in adolescent girls and young women given 3 doses ( $P < .001$  for each HPV type).

Four studies found high vaccine effectiveness following a single dose of bivalent or quadrivalent vaccine.<sup>72, 73, 74, 75</sup> However, the interpretation of trials that included women with incomplete vaccination schedules is limited by several factors including that women were not randomized by number of doses, the sample size, and the low number of incident or persistent infections.

Current evidence suggests that the 3 licensed HPV vaccines have relatively similar effectiveness in preventing cervical cancer.<sup>4</sup>

Regarding the impact of vaccination programmes at the population level, there is evidence of a reduction in high-grade cervical abnormalities among young women,<sup>76, 77, 78</sup> and that vaccination significantly reduces the prevalence of high-risk HPV types among young women.<sup>79</sup>

HPV vaccination programmes are also effective in reducing the incidence of anogenital warts. The quadrivalent vaccine, which includes HPV-6 and HPV-11, the HPV types that most commonly cause anogenital warts, provides high-level protection against anogenital warts in men and women and anogenital precancerous lesions in susceptible men aged 16–26 years; introduction of this vaccine was followed by a rapid decline in the prevalence of genital warts.<sup>53</sup> In seronegative vaccinees, high seroconversion rates and high levels of anti-HPV antibodies against HPV-6 and HPV-11 VLPs were observed in females aged 9–45 years and in males aged 9–26 years.<sup>80</sup> Vaccine efficacy studies showed that among HPV-naïve individuals the quadrivalent HPV vaccine confers almost 100% protection against anogenital warts associated with HPV-6 and HPV-11, with efficacy of about 83% for all anogenital warts.<sup>81</sup> When vaccinating young women regardless of their prior HPV exposure (having a maximum of 4 lifetime sexual partners

espacées de 6 ou 12 mois étaient non inférieures à celles des filles adolescentes et des jeunes femmes qui avaient reçu 3 doses ( $p < 0,001$  pour chaque type de PVH).

Quatre études ont mis en évidence une forte efficacité vaccinale après l'administration d'une dose unique de vaccin bivalent ou quadrivalent.<sup>72, 73, 74, 75</sup> Cependant, dans les essais qui incluent des femmes n'ayant pas reçu la série complète de vaccinations, l'interprétation des résultats est limitée par plusieurs facteurs, notamment la non-randomisation des femmes selon le nombre de doses, la taille de l'échantillon et le faible nombre d'infections incidentes ou persistantes.

Les données actuelles semblent indiquer que les 3 vaccins homologués possèdent une efficacité plus ou moins comparable pour la prévention du cancer du col de l'utérus.<sup>4</sup>

S'agissant de l'impact des programmes de vaccination au niveau de la population, les données semblent indiquer une baisse des anomalies du col chez les jeunes femmes<sup>76, 77, 78</sup> et une réduction sensible, grâce à la vaccination, de la prévalence des infections par les types à haut risque de PVH chez les jeunes femmes.<sup>79</sup>

Les programmes de vaccination anti-PVH permettent également une réduction de l'incidence des condylomes anogénitaux. Le vaccin quadrivalent, qui contient les types PVH-6 et PVH-11, principaux responsables des condylomes anogénitaux, confère un haut niveau de protection contre les condylomes anogénitaux chez l'homme et chez la femme, ainsi que les lésions précancéreuses de la zone anogénitale chez les hommes sensibles de 16 à 26 ans; l'introduction de ce vaccin a été suivie d'un déclin rapide de la prévalence des condylomes génitaux.<sup>53</sup> Parmi les personnes vaccinées séronégatives, on a observé des taux élevés de séroconversion et des titres élevés d'anticorps dirigés contre les particules pseudovirales du PVH-6 et du PVH-11 chez les sujets féminins de 9 à 45 ans et les sujets masculins de 9 à 26 ans.<sup>80</sup> Des études d'efficacité vaccinale ont montré que chez les sujets naïfs aux PVH, le vaccin anti-PVH quadrivalent confère une protection de près de 100% contre les condylomes anogénitaux associés au PVH-6 et au PVH-11, avec une efficacité d'environ 83% contre l'ensemble des condylomes anogénitaux.<sup>81</sup> Chez les jeunes femmes qui sont vaccinées indé-

<sup>72</sup> Kreimer AR et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451.

<sup>73</sup> Basu P et al. Less than 3 doses of the HPV vaccine – Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:1394-1402.

<sup>74</sup> Sankaranarayanan R et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 67–77.

<sup>75</sup> Markowitz LM et al. High effectiveness after vaccine type prevalence after 1, 2 and 3 doses of quadrivalent HPV vaccine, United States. *HPV* 2017, 2 March 2017.

<sup>76</sup> Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

<sup>77</sup> Powell SE et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

<sup>78</sup> Cuschieri K. The massive decline of clinically relevant high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Scotland. 6-4-2017. Abstract at Microbiology Society Annual Conference 2017, Edinburgh, UK. Available at <https://www.microbiologysociety.org/event/annual-conference-2017.html>, accessed April 2017.

<sup>79</sup> Tabrizi SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.

<sup>80</sup> McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.

<sup>81</sup> Muñoz N et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.

<sup>72</sup> Kreimer AR et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451.

<sup>73</sup> Basu P et al. Less than 3 doses of the HPV vaccine – Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:1394-1402.

<sup>74</sup> Sankaranarayanan R et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 67–77.

<sup>75</sup> Markowitz LM et al. High effectiveness after vaccine type prevalence after 1, 2 and 3 doses of quadrivalent HPV vaccine, United States. *HPV* 2017, 2 March 2017.

<sup>76</sup> Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

<sup>77</sup> Powell SE et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

<sup>78</sup> Cuschieri K. The massive decline of clinically relevant high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Scotland. 6-4-2017. Abstract at Microbiology Society Annual Conference 2017, Edinburgh, UK. Disponible sur <https://www.microbiologysociety.org/event/annual-conference-2017.html>, consulté en avril 2017.

<sup>79</sup> Tabrizi SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.

<sup>80</sup> McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.

<sup>81</sup> Muñoz N et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.



and no history of abnormal cervical smears), efficacy against all anogenital warts was 62%.<sup>82</sup> In a number of countries substantial decreases in cases of genital warts have occurred following the introduction of a national HPV vaccination programme using quadrivalent vaccine, with reductions observed in unvaccinated young men in settings with female-only programmes indicating herd protection.<sup>83, 84, 85, 86</sup> In one study there was no statistical difference between the incidence of HPV types 6 and 11-related genital warts in the nonavalent vaccine and the quadrivalent vaccine cohorts.<sup>59</sup> There is also some, though conflicting, evidence that the bivalent vaccine may provide some level of cross-protection against anogenital warts, although with lower efficacy than the direct protection conferred by quadrivalent vaccine.<sup>87, 88, 89, 90</sup>

There is conflicting evidence on whether HPV vaccines are efficacious in preventing vaccine type HPV-associated anogenital pre-cancer in women who had evidence of prior HPV exposure to the same vaccine type.<sup>91, 92</sup>

Evidence suggests that vaccination of males with quadrivalent HPV vaccine induces HPV antibody levels in the oral cavity and that they correlate with circulating levels.<sup>93</sup> A study of the bivalent vaccine reported an estimated vaccine effectiveness of 93.3% against oral HPV-16 and HPV-18 infection approximately 4 years after first vaccination.<sup>94</sup>

pendamment de leur exposition antérieure aux PVH (avec un maximum de 4 partenaires sexuels au cours de la vie et sans antécédent de frottis cervical anormal), l'efficacité contre l'ensemble des condylomes anogénitaux se chiffre à 62%.<sup>82</sup> De nombreux pays ont enregistré une baisse substantielle du nombre de cas de condylomes génitaux suite à l'introduction d'un programme national de vaccination anti-PVH par le vaccin quadrivalent, des réductions étant également observées chez les jeunes hommes non vaccinés dans des pays où les programmes ciblent uniquement les femmes, ce qui témoigne d'un effet de protection collective.<sup>83, 84, 85, 86</sup> Dans une étude, aucune différence statistique de l'incidence des condylomes génitaux liés aux PVH de types 6 et 11 n'a été relevée entre les cohortes ayant reçu le vaccin nonavalant et le vaccin quadrivalent.<sup>59</sup> Certains éléments, bien que contradictoires, semblent indiquer que le vaccin bivalent fournit un certain degré de protection croisée contre les condylomes anogénitaux, mais avec une moindre efficacité que la protection directe conférée par le vaccin quadrivalent.<sup>87, 88, 89, 90</sup>

On a obtenu des données contradictoires concernant l'efficacité des vaccins anti-PVH dans la prévention des lésions anogénitales précancéreuses liées aux PVH contenus dans le vaccin chez les femmes qui avaient préalablement été exposées à ces mêmes PVH.<sup>91, 92</sup>

D'après les données disponibles, la vaccination des sujets de sexe masculin par le vaccin anti-PVH quadrivalent induit des taux d'anticorps anti-PVH dans la cavité buccale qui sont en corrélation avec les taux d'anticorps circulants.<sup>93</sup> Dans une étude sur le vaccin bivalent, l'efficacité vaccinale contre l'infection de la cavité buccale par le PVH-16 et le PVH-18 a été estimée à 93,3% environ 4 ans après la première vaccination.<sup>94</sup>

<sup>82</sup> Grading of scientific evidence – table IV. Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_protection\\_warts\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf).

<sup>83</sup> Bollerup S et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238e42.

<sup>84</sup> Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

<sup>85</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928e43.

<sup>86</sup> Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401e11.

<sup>87</sup> Howell-Jones R et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

<sup>88</sup> Blomberg M et al. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934.

<sup>89</sup> Szarewski A et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391–1396.

<sup>90</sup> Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation.

<sup>91</sup> Miltz A et al. Systematic review and meta-analysis of I1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348.

<sup>92</sup> Lehtinen M et al. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nature Reviews Clinical Oncology*.2013. 10, 400–410.

<sup>93</sup> Pinto LA et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1276–83.

<sup>94</sup> Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8:e68329.

<sup>82</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau IV : Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_protection\\_warts\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf), consulté en mai 2017.

<sup>83</sup> Bollerup S et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238e42.

<sup>84</sup> Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

<sup>85</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928e43.

<sup>86</sup> Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401e11.

<sup>87</sup> Howell-Jones R et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

<sup>88</sup> Blomberg M et al. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934.

<sup>89</sup> Szarewski A et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391–1396.

<sup>90</sup> Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation.

<sup>91</sup> Miltz A et al. Systematic review and meta-analysis of I1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348.

<sup>92</sup> Lehtinen M et al. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nature Reviews Clinical Oncology*.2013. 10, 400–410.

<sup>93</sup> Pinto LA et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1276–83.

<sup>94</sup> Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8:e68329.

## Vaccination of immunocompromised and/or HIV-infected individuals

Limited information is available about the immunogenicity of HPV vaccines in people who are immunocompromised and/or HIV-infected. Data on the use of HPV vaccines in a 3-dose schedule in HIV-infected females,<sup>95, 96</sup> males,<sup>97</sup> and children (aged 7–12 years)<sup>98</sup> are reassuring in terms of safety.<sup>99</sup>

Seroconversion against HPV types included in the vaccines, as well as non-vaccine types, was observed in HIV-infected children given HPV vaccines in a 3-dose schedule.<sup>98, 100</sup> In HIV-infected women, 3 doses of the bivalent vaccine induced lower GMTs than in HIV-uninfected women; however, the rate of seroconversion was the same in both groups.<sup>101</sup> The bivalent vaccine in a 3-dose schedule has similar immunogenicity to HPV-16 as the quadrivalent vaccine, but results in higher GMTs and higher rate of seroconversion to HPV-18 in HIV-infected adults.<sup>102, 103, 104</sup>

No data are available on use of the 2-dose schedule for bivalent, quadrivalent or nonavalent vaccines in persons infected with HIV.

## Cross-protection

In regard to cervical cancer prevention, all of the 3 licensed HPV vaccines provide high protection against HPV-16 and HPV-18, the HPV types which are associated with 71% of cervical cancer cases globally.

HPV vaccines provide some cross-protection against HPV types not included in the vaccines. Based on evidence from clinical trials and post-introduction impact evaluations, the bivalent and quadrivalent HPV vaccines provide some level of cross-protection against high-risk HPV types other than 16 and 18, in particular

## Vaccination des individus immunodéprimés et/ou infectés par le VIH

On dispose d'informations limitées sur l'immunogénicité des vaccins anti-PVH chez les personnes immunodéprimées et/ou infectées par le VIH. En termes de sécurité vaccinale, les données disponibles concernant l'administration de ces vaccins selon un schéma à 3 doses chez les femmes,<sup>95, 96</sup> les hommes<sup>97</sup> et les enfants (de 7 à 12 ans)<sup>98</sup> infectés par le VIH sont rassurantes.<sup>99</sup>

Chez les enfants infectés par le VIH, on a observé que la vaccination selon un schéma à 3 doses conduisait à une séroconversion à la fois contre les types de PVH qui étaient inclus dans le vaccin et contre ceux qui ne l'étaient pas.<sup>98, 100</sup> Chez les femmes infectées par le VIH, l'administration de 3 doses de vaccin bivalent induisait des titres moyens géométriques inférieurs à ceux obtenus chez les femmes non infectées par le VIH, mais le taux de séroconversion était identique dans les 2 groupes.<sup>101</sup> Le vaccin bivalent administré dans le cadre d'un schéma à 3 doses a une immunogénicité comparable au vaccin quadrivalent contre le PVH-16, mais donne un taux de séroconversion et des titres moyens géométriques plus élevés contre le PVH-18 chez les adultes infectés par le VIH.<sup>102, 103, 104</sup>

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration selon un schéma à 2 doses des vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalant chez des sujets infectés par le VIH.

## Protection croisée

En termes de prévention contre le cancer du col de l'utérus, les 3 vaccins anti-PVH homologués confèrent tous une forte protection contre le PHV-16 et le PVH-18, qui sont associés à 71% des cas de cancer du col à l'échelle mondiale.

Une certaine protection croisée est offerte par les vaccins anti-PVH contre des types de PVH non contenus dans ces derniers. Les données provenant des essais cliniques et des études d'impact menées après l'introduction des vaccins indiquent que les vaccins anti-PVH bivalent et quadrivalent confèrent un certain degré de protection croisée contre des types à haut risque

<sup>95</sup> Kojic EM et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

<sup>96</sup> Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.

<sup>97</sup> Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

<sup>98</sup> Levin MJ et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.

<sup>99</sup> Grading of scientific evidence – table V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf), accessed February 2017.

<sup>100</sup> Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *2012;206:1309–1318.*

<sup>101</sup> Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–5753.

<sup>102</sup> Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165–1173.

<sup>103</sup> Faust H et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *2016;34:1559–1565.*

<sup>104</sup> Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf), accessed February 2017.

<sup>95</sup> Kojic EM et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

<sup>96</sup> Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.

<sup>97</sup> Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

<sup>98</sup> Levin MJ et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.

<sup>99</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf), consulté en février 2017.

<sup>100</sup> Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *2012;206:1309–1318.*

<sup>101</sup> Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–5753.

<sup>102</sup> Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165–1173.

<sup>103</sup> Faust H et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *2016;34:1559–1565.*

<sup>104</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf), consulté en février 2017.

for types 31, 33 and 45.<sup>5, 105, 106, 107</sup> HPV types 31, 33 and 45, the 3 types against which the bivalent and quadrivalent vaccines are reported to give cross-protection, are associated with 13% of cervical cancer cases. HPV types 31, 33, 45, 52 and 58, against which the nonavalent vaccine provides direct protection, are associated with 18% of the cases, i.e. a further 5% compared with the bivalent and quadrivalent vaccines which confer cross-protection against HPV types 31, 33 and 45.

The extent of any cross-protection against non-vaccine HPV types conferred by the nonavalent vaccine is not yet known.

A systematic review evaluated changes between pre- and post-vaccination periods in infection rates of high-risk HPV types other than types 16 and 18.<sup>108</sup> Evidence of cross-protection was found for HPV-31 (prevalence ratio=0.73 [95% CI: 0.58–0.92]) but little evidence of cross-protection for HPV-33 and HPV-45 (prevalence ratio=1.04 [95% CI: 0.78–1.38] and 0.96 [95% CI: 0.75–1.23]).

### Duration of protection

For the quadrivalent vaccine using a 3-dose schedule, no breakthrough cases of cervical/genital disease related to HPV types 6, 11, 16, and 18 were observed among vaccinated pre-adolescents and adolescents during 10 years of follow-up.<sup>109</sup> For the bivalent vaccine, immunogenicity and efficacy of a 3-dose schedule against infection and cervical lesions associated with HPV-16 and HPV-18 have been demonstrated up to 8.4 and 9.4 years respectively.<sup>48</sup> For the nonavalent vaccine, efficacy of a 3-dose schedule against infection and cervical/vulvar/vaginal lesions has been demonstrated up to 5.6 years post vaccination.<sup>39</sup>

Antibody levels reached following a 2-dose schedule (0, 6 months) of the bivalent and quadrivalent vaccines in girls aged 9–14 years remained comparable to those with a 3-dose schedule in women up to 5 years after first vaccination, indicating similar decay kinetics. It is not yet known whether booster doses will be required several years after the primary immunization. Based on data up to 9.4 years after the primary 3-dose immunization series with bivalent vaccine, there is no evidence that efficacy against infection and CIN 1+ lesions associated with HPV-16 or HPV-18 wanes over time.<sup>110</sup>

autres que le PVH-16 et le PVH-18, en particulier contre les types 31, 33 et 45.<sup>5, 105, 106, 107</sup> Les PVH de types 31, 33 et 45 (les 3 types contre lesquels une protection croisée a été signalée avec les vaccins bivalent et quadrivalent) représentent 13% des cas de cancer du col. Les PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58 (contre lesquels le vaccin nonavalant offre une protection directe) sont associés à 18% des cas, soit 5% de plus que les PVH 31, 33 et 45 sujets à une protection croisée par les vaccins bivalent et quadrivalent.

On ne sait pas encore dans quelle mesure le vaccin nonavalant offre une protection croisée contre les types de PVH non contenus dans le vaccin.

Une revue systématique a été menée pour évaluer l'évolution des taux d'infection par les PVH à haut risque autres que les types 16 et 18 entre les périodes prévacinale et postvacinale.<sup>108</sup> Les données obtenues indiquent une protection croisée contre le PVH-31 (ratio de prévalence=0,73 [IC à 95%: 0,58-0,92]), mais sont peu concluantes pour le PVH-33 et le PVH-45 (ratios de prévalence de 1,04 [IC à 95%: 0,78-1,38] et 0,96 [IC à 95%: 0,75-1,23]).

### Durée de la protection

Avec le vaccin quadrivalent administré selon un schéma à 3 doses, aucun cas d'échec vaccinal, avec apparition d'une maladie cervicale/génitale liée aux PVH de types 6, 11, 16 et 18, n'a été observé au cours d'une période de suivi de 10 ans chez les préadolescents et les adolescents vaccinés.<sup>109</sup> Dans le cas du vaccin bivalent, l'immunogénicité et l'efficacité du schéma à 3 doses contre les infections et les lésions cervicales associées aux PVH de types 16 et 18 ont été démontrées sur une période allant jusqu'à 8,4 ans et 9,4 ans respectivement.<sup>48</sup> Pour le vaccin nonavalant, l'efficacité du schéma à 3 doses contre les infections et les lésions cervicales/vulvaires/vaginales a été démontrée pour une période allant jusqu'à 5,6 ans après la vaccination.<sup>39</sup>

Le taux d'anticorps obtenu après l'administration des vaccins bivalent et quadrivalent selon un schéma à 2 doses (0 et 6 mois) chez les filles de 9 à 14 ans était comparable au taux observé chez les femmes avec un schéma à 3 doses jusqu'à 5 ans après la première vaccination, ce qui indique une cinétique analogue de décroissance des anticorps. On ne sait pas encore si des doses de rappel seront nécessaires plusieurs années après la primovaccination. D'après les données obtenues jusqu'à 9,4 ans après la série de primovaccination par 3 doses de vaccin bivalent, aucun élément ne laisse supposer un déclin dans le temps de l'efficacité contre les infections et les lésions de type CIN 1+ associées aux PVH de types 16 et 18.<sup>110</sup>

<sup>105</sup> Malagon T et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

<sup>106</sup> Kemp TJ et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

<sup>107</sup> Draper E et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.

<sup>108</sup> Mesher D et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1732–1740.

<sup>109</sup> Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents- 10 years of follow-up. EUROGIN 2016. Available at <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed February 2017.

<sup>110</sup> Grading of scientific evidence – table VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_duration\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf), accessed February 2017.

<sup>105</sup> Malagon T et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

<sup>106</sup> Kemp TJ et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

<sup>107</sup> Draper E et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.

<sup>108</sup> Mesher D et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1732–1740.

<sup>109</sup> Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents- 10 years of follow-up. EUROGIN 2016. Disponible sur <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, consulté en février 2017.

<sup>110</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_duration\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf), consulté en février 2017.

## Vaccine safety

The WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) regularly reviews the evidence on the safety of HPV vaccines. The Committee reviews the available post-licensure surveillance data from countries such as the United States, Australia, Japan, as well as other countries as any concerns arise and from the manufacturers. Data from all sources continue to be reassuring regarding the safety profile of all 3 vaccines.<sup>111</sup> GACVS has noted that policy decisions based on weak evidence, leading to lack of use of safe and effective vaccines, can result in significant harm. In January 2016, GACVS concluded that the available evidence did not suggest any safety concern regarding the use of HPV vaccines.<sup>112</sup>

*Local reactions:* Pain is more commonly reported at the time of injection than in the hours and days following vaccination.<sup>113</sup> In pre-licensure placebo-controlled clinical trials of the quadrivalent vaccine, injection site reactions consisted of pain (84%), erythema (<25%) and swelling (25%), with pain occurring more commonly than in the placebo groups – both for saline-only placebo (49%) and aluminium placebo (75%). In >1000 women aged 18–45, local reactions occurred more frequently with bivalent than quadrivalent vaccine. Injection site reactions included pain (92.9% bivalent, 71.6% quadrivalent), redness (44.3% bivalent, 25.6% quadrivalent) and swelling (36.5% bivalent, 21.8% quadrivalent). Severe pain (spontaneous pain or pain that prevented normal activity) was reported for approximately 6% of vaccinees.<sup>114</sup> For the nonavalent vaccine most adverse events were injection site-related pain, swelling, and erythema of mild to moderate intensity. When comparing nonavalent vaccine recipients to quadrivalent vaccine recipients, the risk of these adverse events was slightly higher (90.7% vs 84.9%).<sup>59</sup> In girls 9–15 years of age, the rates of injection-site pain, swelling and erythema were 89.3%, 47.8% and 34.1%, respectively. The rates of injection-site pain (71.5%), swelling (26.9%), and erythema (24.9%) were lower in boys 9–15 years of age.

*Systemic reactions:* In pre-licensure clinical trials of the quadrivalent vaccine, pyrexia was the only reported adverse event, occurring in >10% of vaccinees and more frequently than in placebo groups (10.1% and 8.4%, respectively). Other minor systemic adverse events were reported, but with <0.5% difference in the vaccinated group. Mild systemic adverse events possibly related to vaccination included headache, dizziness, myalgia, arthralgia, and gastrointestinal symptoms (nausea,

## Innocuité des vaccins

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins de l'OMS (GACVS) examine régulièrement les informations disponibles sur l'innocuité des vaccins anti-PVH. Il étudie les données de surveillance post-homologation provenant de pays tels que les États-Unis d'Amérique, l'Australie et le Japon, voire d'autres pays lorsque surviennent des événements pouvant susciter l'inquiétude, ainsi que de la part des fabricants. Les données, toutes sources confondues, continuent d'être rassurantes quant au profil d'innocuité des 3 vaccins.<sup>111</sup> Le GACVS a fait valoir que toute décision politique fondée sur des éléments peu probants menant à l'abandon de vaccins efficaces et sans danger peut avoir des conséquences hautement préjudiciables. En janvier 2016, le GACVS a conclu que les données disponibles ne suscitent pas d'inquiétudes quant à la sécurité des vaccins anti-PVH.<sup>112</sup>

*Réactions locales:* les réactions douloureuses signalées sont plus fréquentes au moment de l'injection que dans les heures et les jours qui suivent la vaccination.<sup>113</sup> Dans les essais cliniques pré-homologation contrôlés contre placebo du vaccin quadrivalent, les réactions au site d'injection se manifestaient sous forme de douleur (84%), d'érythèmes (<25%) ou d'œdèmes (25%); la douleur était plus fréquente que dans les groupes placebo, qu'il s'agisse du groupe placebo recevant seulement une solution saline (49%) ou recevant un placebo contenant de l'aluminium (75%). Chez >1000 femmes de 18 à 45 ans, les réactions locales étaient plus fréquentes avec le vaccin bivalent qu'avec le vaccin quadrivalent. Parmi les réactions au site d'injection figuraient la douleur (92,9% pour le bivalent, 71,6% pour le quadrivalent), des rougeurs (44,3% pour le bivalent, 25,6% pour le quadrivalent) et des œdèmes (36,5% pour le bivalent, 21,8% pour le quadrivalent). Environ 6% des personnes vaccinées signalaient une douleur sévère (douleur spontanée ou empêchant une activité normale).<sup>114</sup> Pour le vaccin nonavalent, les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des douleurs au site d'injection, des œdèmes et des érythèmes d'intensité légère à modérée. Par rapport au vaccin quadrivalent, le vaccin nonavalent était associé à un risque légèrement plus élevé de survenue de ces manifestations indésirables (90,7% contre 84,9%).<sup>59</sup> Chez les filles de 9 à 15 ans, la fréquence des douleurs au site d'injection, des œdèmes et des érythèmes était respectivement de 89,3%, 47,8% et 34,1%. Les garçons de 9 à 15 ans présentaient des taux plus faibles de douleur au site d'injection (71,5%), d'œdèmes (26,9%) et d'érythèmes (24,9%).

*Réactions systémiques:* Dans le cadre des essais cliniques pré-homologation du vaccin quadrivalent, la pyrexie a été le seul événement indésirable signalé, survenu chez >10% des personnes vaccinées, plus fréquemment que dans les groupes placebo (10,1% et 8,4%, respectivement). D'autres événements systémiques mineurs ont été signalés, mais avec <0,5% de différence entre le groupe vacciné et le groupe non vacciné. Parmi les manifestations indésirables systémiques bénignes potentiellement associées à la vaccination figurent les réactions suivantes: céphalées, vertiges,

<sup>111</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HPV\\_12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>112</sup> See No 3, 2016, pp. 21–32.

<sup>113</sup> Reiter PL et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. *Vaccine*. 2009 Nov 16; 27(49): 6840–6844.

<sup>114</sup> Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12–24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin*, 2011; 7: 1343–1358.

<sup>111</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. Disponible sur [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HPV\\_12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1), consulté en février 2017.

<sup>112</sup> Voir N° 3, 2016, pp. 21–32.

<sup>113</sup> Reiter PL et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. *Vaccine*. 2009 Nov 16; 27(49): 6840–6844.

<sup>114</sup> Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12–24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin*, 2011; 7: 1343–1358.

vomiting, abdominal pain). In a direct comparison of the bivalent and quadrivalent vaccines, systemic reactions were reported at comparable rates, with the exception of fatigue in 49.8% (95% CI: 45.5–54.2) vs 39.8% (95% CI: 35.6–44.1) and myalgia in 27.6% (95% CI: 23.8–31.6) vs 19.6% (95% CI: 16.3–23.3) respectively. Rates of systemic events such as headaches, pyrexia, nausea, and fatigue were similar with the nonavalent and quadrivalent vaccines (55.8% for nonavalent vs 54.9% for quadrivalent HPV vaccine).<sup>59</sup>

Post-marketing surveillance indicates that systemic reactions were reported as generally mild and self-limiting. Post-vaccination syncope has been reported, as for many vaccines, but can be minimized and its complications avoided with appropriate preparation. Cluster vaccination anxiety reactions associated with HPV vaccine administration, and having an impact on vaccination programmes, have been observed.

In pre-licensure trials, no serious adverse events attributable to the vaccine were recorded for either the quadrivalent or bivalent vaccine.<sup>115</sup> For the nonavalent vaccine, the rate of serious adverse events attributable to the vaccine was <0.1%.<sup>116</sup> Comparison of the nonavalent and quadrivalent vaccines yielded rates of serious adverse events of 0.4% and 0.2% respectively.<sup>59</sup> Post-licensure clinical trials on the safety of the quadrivalent and bivalent vaccines in women aged 18–45 years yielded no clinically relevant differences between the vaccinated groups with regard to new onset chronic disease, including new onset autoimmune disease.

Although case reports have identified a range of new onset chronic conditions occurring post-vaccination, including autoimmune diseases, a well-conducted population-based study on post-licensure safety surveillance showed no association between HPV vaccine and such conditions. Data are reassuring that HPV vaccine does not increase the risk of Guillain-Barré syndrome.<sup>117</sup> A review of post-licensure safety surveillance during >4 years of routine use of the bivalent vaccine found no patterns or trends for potential immune-mediated diseases after vaccination, and observed incidences of Bell's palsy and confirmed Guillain-Barré syndrome were within the expected range in the general population.<sup>118</sup> Concerns have been raised about complex regional pain syndrome (CRPS) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) following HPV vaccination. Despite the difficulties in diagnosing both disorders, reviews of pre- and post-licensure data provide no

myalgie, arthralgie et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale). Une comparaison directe entre le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent révèle que les réactions systémiques étaient signalées à des fréquences comparables, à l'exception de la fatigue, constatée chez 49,8% (IC à 95%: 45,5-54,2) contre 39,8% (IC à 95%: 35,6-44,1) des sujets, et de la myalgie relevée chez 27,6% (IC à 95%: 23,8-31,6) contre 19,6% (IC à 95%: 16,3-23,3) des sujets respectivement. Les taux d'événements systémiques, tels que céphalées, pyrexie, nausées et fatigue, étaient semblables pour les vaccins anti-PVH nonavalent et quadrivalent (55,8% pour le nonavalent contre 54,9% pour le quadrivalent).<sup>59</sup>

La surveillance après la mise sur le marché indique que les réactions systémiques signalées sont généralement bénignes et spontanément résolutive. Comme c'est le cas pour de nombreux vaccins, des syncopes postvaccinales ont été constatées; moyennant une préparation appropriée, il est toutefois possible de limiter la fréquence de ces événements et d'éviter les complications associées. On a observé des grappes de réactions anxieuses à l'égard du vaccin anti-PVH, ce qui a une incidence sur les programmes de vaccination.

Lors des essais pré-homologation, aucune manifestation indésirable grave imputable au vaccin quadrivalent ou bivalent n'a été recensée.<sup>115</sup> Pour le vaccin nonavalent, le taux de manifestations indésirables graves imputables au vaccin était <0,1%.<sup>116</sup> La comparaison des vaccins nonavalent et quadrivalent a indiqué que les taux de manifestations indésirables graves liées à ces vaccins étaient de 0,4% et 0,2%, respectivement.<sup>59</sup> Les essais cliniques post-homologation visant à étudier la sécurité des vaccins quadrivalent et bivalent chez les femmes âgées de 18 à 45 ans n'ont révélé aucune différence cliniquement significative entre les groupes vaccinés en ce qui concerne l'apparition de nouvelles maladies chroniques, y compris de nouvelles maladies auto-immunes.

Bien que diverses affections chroniques postvaccinales d'apparition nouvelle, dont des maladies auto-immunes, aient été identifiées au travers des notifications de cas, une étude bien conduite de surveillance post-homologation de l'innocuité en population n'a mis en évidence aucune association entre les vaccins anti-PVH et ces affections. Les données indiquent de manière rassurante que la vaccination anti-PVH n'augmente pas le risque de syndrome de Guillain-Barré.<sup>117</sup> L'examen des données de surveillance de l'innocuité post-homologation sur >4 années d'utilisation systématique du vaccin bivalent n'a relevé aucune tendance révélatrice d'un risque de maladie à médiation immunitaire après la vaccination, et les taux d'incidence observés de la paralysie de Bell et des cas confirmés de syndrome de Guillain-Barré se situaient dans la plage attendue dans la population générale.<sup>118</sup> Des inquiétudes ont été suscitées par des cas de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et de syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) suite à la vaccination anti-PVH. Malgré les difficultés de diagnostic de ces 2 affections, l'examen des données pré-homo-

<sup>115</sup> Grading of scientific evidence – table VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf), accessed February 2017.

<sup>116</sup> Moreira ED et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*.2016;138(2).

<sup>117</sup> Andrews N. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.

<sup>118</sup> Angelo MG et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014;23(5):456–465.

<sup>115</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf), consulté en février 2017.

<sup>116</sup> Moreira ED et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*.2016;138(2).

<sup>117</sup> Andrews N. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.

<sup>118</sup> Angelo MG et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014;23(5):456–465.

evidence that these syndromes are a direct effect of the HPV vaccines.<sup>112</sup>

The safety of the HPV vaccines in children younger than 9 years has not been established.

**Pregnancy:** In the absence of well-controlled studies in pregnant women, as a precautionary measure vaccination with HPV vaccine is not recommended in pregnancy. However, some data are available from women with known pregnancy outcomes who were inadvertently vaccinated during pregnancy, and through the establishment of pregnancy registers. No specific safety concerns have been identified for the outcome of pregnancy or for fetal development in the women given any of the 3 HPV vaccines.<sup>119, 120, 59, 121</sup>

Assessment of post-licensure surveillance data for the quadrivalent vaccine from a pregnancy registry<sup>122</sup> estimated that for several adverse outcomes (major birth defects, fetal deaths and spontaneous abortions) there is no difference in the occurrence of these conditions following vaccination when compared to background rates in the general population. A review summarizing the post-licensure safety surveillance of the bivalent vaccine found that outcomes of pregnancy in women inadvertently vaccinated during pregnancy were similar to published estimates for non-vaccinated women. The proportions of pregnancies with adverse outcomes following receipt of the nonavalent vaccine were within ranges reported in the general population.<sup>116</sup> The proportions of participants with live births, difficulty with delivery, spontaneous abortions, and late fetal deaths were similar for nonavalent and quadrivalent vaccine. No congenital anomaly was reported in the case of pregnancies with an estimated date of conception that was within 30 days before or after any vaccination.<sup>59</sup> A recent cohort study demonstrated that quadrivalent HPV vaccination during pregnancy was not associated with a significantly higher risk of adverse pregnancy outcomes.<sup>121</sup>

### Co-administration with other vaccines

According to the manufacturers, vaccines may be administered concomitantly with other routine vaccines containing diphtheria (d), tetanus (T) and acellular pertussis with or without inactivated poliomyelitis (IPV, dTpa, dTpa-IPV vaccines), with no clinically relevant interference with antibody response to any of the components of either vaccine.<sup>37, 38, 39</sup> The sequential administration of combined dTpa-IPV followed by HPV bivalent vaccine 1 month later tended to elicit lower anti-HPV-16 and anti-HPV-18 GMTs than HPV vaccine alone. The clinical relevance of this observation is not known. The bivalent HPV vaccine may be administered concomitantly with a combined hepatitis A (inactivated) plus hepatitis B vaccine and both bivalent and

logation et post-homologation n'apporte aucune preuve d'un lien direct entre ces syndromes et la vaccination anti-PVH.<sup>112</sup>

L'innocuité des vaccins anti-PVH n'a pas encore été établie chez les enfants de <9 ans.

**Grossesse:** en l'absence d'études bien contrôlées chez les femmes enceintes, il est déconseillé, à titre de précaution, d'administrer le vaccin anti-PVH pendant la grossesse. Cependant, on dispose de certaines informations recueillies auprès de femmes vaccinées par inadvertance durant la grossesse et dont on connaît l'issue de la grossesse, ainsi que des données provenant des registres des grossesses. Aucun problème de sécurité spécifique n'a été identifié concernant l'issue de la grossesse ou le développement fœtal chez les femmes ayant reçu l'un quelconque des 3 vaccins anti-PVH.<sup>119, 120, 59, 121</sup>

L'évaluation des données de surveillance post-homologation du vaccin quadrivalent provenant d'un registre des grossesses<sup>122</sup> n'a révélé aucune divergence entre la fréquence de plusieurs issues défavorables (anomalies congénitales majeures, morts fœtales et avortements spontanés) après la vaccination et la fréquence de fond observée dans la population générale. Un bilan récapitulatif des données de surveillance de l'innocuité post-homologation du vaccin bivalent a montré que les issues de la grossesse chez les femmes vaccinées par inadvertance alors qu'elles étaient enceintes étaient analogues aux estimations publiées pour les femmes non vaccinées. La proportion d'issues défavorables de la grossesse parmi les femmes ayant reçu le vaccin nonavalent se situe dans les plages de valeurs observées dans la population générale.<sup>116</sup> Les proportions de naissances vivantes, d'accouchements difficiles, d'avortements spontanés et de morts fœtales tardives étaient comparables pour le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent. Aucun cas d'anomalie congénitale n'a été signalé parmi les grossesses dont la date estimée de conception se trouvait dans un intervalle de 30 jours avant ou après la vaccination.<sup>59</sup> Une étude de cohorte récente a démontré que l'administration du vaccin anti-PVH quadrivalent pendant la grossesse n'était pas associée à un risque sensiblement accru d'issue défavorable de la grossesse.<sup>121</sup>

### Coadministration avec d'autres vaccins

Selon les fabricants, les vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps que les vaccins antidiphthérique (d), antitétanique (T) et anticoquelucheux acellulaire du programme de vaccination systématique, avec ou sans le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI, dTCa, dTCa-VPI), sans qu'il se produise d'interférence cliniquement significative avec la réponse en anticorps à l'une quelconque des composantes de ces vaccins.<sup>37, 38, 39</sup> L'administration séquentielle du vaccin combiné dTCa-VPI, suivi 1 mois plus tard du vaccin anti-PVH bivalent, tend à induire des titres moyens géométriques plus faibles d'anticorps contre le PVH-16 et le PVH-18 que le vaccin anti-PVH seul. L'importance clinique de cette observation n'est pas connue. Le vaccin anti-PVH bivalent peut être coadministré avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B, et les

<sup>119</sup> Wacholder S et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712.

<sup>120</sup> FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>, accessed February 2017.

<sup>121</sup> Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–1233.

<sup>119</sup> Wacholder S et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712.

<sup>120</sup> FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Disponible sur <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>, consulté en février 2017.

<sup>121</sup> Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–1233.

quadrivalent HPV vaccines with hepatitis B vaccine. Anti-HBs geometric mean concentrations (GMCs) were significantly lower on co-administration, but the clinical relevance of this observation is not known. No product information for the co-administration of the nonavalent HPV vaccine with hepatitis B vaccines is available. If HPV vaccine is given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites.<sup>37, 38, 39</sup>

A systematic review<sup>123</sup> concluded that there was non-inferiority of immune response when HPV vaccine was co-administered with other vaccines, including meningococcal conjugate vaccine, and no significant increases in overall reactogenicity, including local and systemic adverse events, in co-administered groups. Moreover, a study analysing the co-administration of a nonavalent HPV vaccine with meningococcal and dTpa vaccines found that concomitant administration was generally well tolerated and did not interfere with the antibody response to the tested vaccines.<sup>124</sup>

Co-administration with other vaccines, including influenza, measles, mumps, and rubella vaccines, has not been studied.

### Cost-effectiveness

Assessment of cost-effectiveness of HPV vaccines is heavily influenced by vaccine price, operational costs, HPV prevalence, number of vaccine doses per recipient, and uptake of cancer screening and treatment, especially in resource-constrained settings.<sup>125</sup> Global cost-effectiveness analysis informed by country-based evidence suggests that vaccinating pre-adolescent girls is usually cost-effective, particularly in resource-constrained settings where alternative cervical cancer prevention and control measures often have limited coverage.<sup>126, 127</sup>

Assessment of incremental cost-effectiveness of various vaccination schedules is also influenced by assumptions on the duration of protection. Two dynamic models, a compartmental transmission model and an individual-based transmission model, assessed the impact of HPV vaccines, HPV infection, sexual transmission and natural history. Both models predicted that under the hypothetical assumption that a female-only 2-dose schedule

vaccins anti-PVH bivalent et quadrivalent peuvent tous 2 être administrés en même temps que le vaccin contre l'hépatite B. On a constaté que les titres moyens géométriques d'anticorps anti-HBs sont notablement plus faibles dans le cas d'une co-administration, mais l'importance clinique de cette observation n'est pas connue. Aucune information n'a été fournie concernant la coadministration du vaccin anti-PVH nonavalent avec le vaccin contre l'hépatite B. Si le vaccin anti-PVH est administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les 2 vaccins doivent toujours être injectés en des sites différents.<sup>37, 38, 39</sup>

Une revue systématique<sup>123</sup> a conclu à la non-infériorité de la réponse immunitaire lorsque le vaccin anti-PVH est coadministré avec d'autres vaccins, y compris le vaccin antiméningococcique conjugué, et n'a révélé aucune hausse significative de la réactogénéricité globale, notamment des manifestations indésirables locales et systémiques, dans les groupes ayant fait l'objet d'une coadministration. En outre, une analyse a montré que la coadministration du vaccin anti-PVH nonavalent avec les vaccins antiméningococcique et dTca était généralement bien tolérée et n'entraînait pas d'interférence avec la réponse en anticorps aux vaccins testés.<sup>124</sup>

La coadministration avec d'autres vaccins, notamment les vaccins antigrippaux, antirougeoleux, antiourliens et antirubéoleux, n'a pas été étudiée.

### Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité des vaccins anti-PVH dépend fortement du prix des vaccins, des coûts opérationnels, de la prévalence du PVH, du nombre de doses administrées par personne et de la mise en œuvre des services de dépistage et de traitement du cancer, en particulier en situation de ressources limitées.<sup>125</sup> L'analyse du rapport coût/efficacité, réalisée à l'échelle mondiale à partir des données recueillies au niveau des pays, porte à croire que la vaccination des filles préadolescentes offre habituellement un bon rapport coût/efficacité, en particulier dans les situations de ressources limitées, où la couverture des autres mesures de prévention et de lutte contre le cancer est souvent faible.<sup>126, 127</sup>

L'évaluation du rapport coût/efficacité différentiel des divers schémas de vaccination dépend également des hypothèses retenues concernant la durée de la protection. Deux modèles dynamiques de la transmission, dont un modèle compartimental et un modèle individuel, ont été utilisés pour évaluer l'impact des vaccins anti-PVH, des infections à PVH, de la transmission par voie sexuelle et de l'histoire naturelle de ces infections. Les 2 modèles ont prédit qu'en supposant une durée de protection

<sup>122</sup> Goss MA et al. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.

<sup>123</sup> Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.

<sup>124</sup> Schilling A et al. Co-administration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563–72.

<sup>125</sup> Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE\\_yellow\\_book\\_october\\_2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1), assessed March 2017

<sup>126</sup> Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07\\_Modelling\\_HPV\\_immunization\\_strategies.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf?ua=1), accessed February 2017.

<sup>127</sup> Fesenfeld M et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3786–804.

<sup>122</sup> Goss MA et al. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.

<sup>123</sup> Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.

<sup>124</sup> Schilling A et al. Co-administration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563–72.

<sup>125</sup> Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE\\_yellow\\_book\\_october\\_2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1), consulté en mars 2017.

<sup>126</sup> Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Disponible sur [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07\\_Modelling\\_HPV\\_immunization\\_strategies.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf?ua=1), consulté en février 2017.

<sup>127</sup> Fesenfeld M et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3786–804.

has a duration of protection of  $\geq 20$  years, few additional cases will be prevented by adding a third dose. However, if duration of protection is assumed to be  $< 10$  years, the additional benefit of the third dose is much greater. In high-income settings, under the assumption of 10–20 years' duration of protection, adding the third dose has been deemed not cost-effective.

A systematic review and meta-analysis, representing pooled predictions from 16 independent transmission-dynamic models from 10 high-income countries (HICs), suggests that HPV vaccination will produce strong herd effects leading to substantial long-term reductions in HPV infection and related diseases in unimmunized women and men. Herd effects are predicted even with vaccination coverage as low as 40%, and to be greater for HPV-18, HPV-6 and HPV-11 than for HPV-16. Results from low and middle income countries (LMICs) are consistent with those from the HIC models. At current prices of the bivalent and quadrivalent vaccines, girls-only vaccination is cost-effective (vs no vaccination) irrespective of the vaccine used, even when assuming no cross-protection or herd protection. In a global analysis, girls-only vaccination was cost-effective even when including only the direct impact on vaccinated women and cervical cancer as an outcome, and using different cost-effectiveness thresholds. Gender-neutral vaccination is always less cost-effective than vaccination of girls only, and is unlikely to be cost-effective if the coverage in this population is  $\geq 80\%$ . If the HPV vaccination coverage in girls is greater than approximately 50%, gender-neutral vaccination is unlikely to be cost-effective (vs girls-only vaccination). Below the level of 50% vaccination coverage in girls, vaccination of boys may be cost-effective in some settings, depending on costs involved, epidemiology of HPV-related diseases, and programmatic issues.<sup>126</sup>

Current models from HICs and LMICs predict that switching to a nonavalent HPV vaccination strategy would further reduce precancerous cervical lesions and cervical cancer, with very little impact on non-cervical HPV-related outcomes. However, importantly, the magnitude of the incremental benefits of the nonavalent vaccine in preventing cervical cancer outcomes strongly depends on assumptions regarding the level and duration of cross-protection provided by bivalent or quadrivalent vaccines. In HICs, switching to a nonavalent vaccine programme is predicted to be cost-effective or cost-saving, if the cost/dose of the nonavalent is assumed to be 10–15% greater than that of the quadrivalent vaccine. In a global analysis, girls-only nonavalent vaccination was estimated to be cost-effective in LMICs (vs bivalent or quadrivalent, using 1 x gross domestic product as the cost-effectiveness threshold), assuming 2-dose vaccination and the cost/

$\geq 20$  ans chez les femmes vaccinées selon un schéma à 2 doses, l'ajout d'une troisième dose ne préviendrait que peu de cas supplémentaires. Cependant, si l'on suppose que la durée de la protection est  $< 10$  ans, le bénéfice supplémentaire d'une troisième dose est bien plus important. Dans les pays à revenu élevé, dans l'hypothèse d'une durée de protection de 10 à 20 ans, l'ajout d'une troisième dose n'est pas jugée efficace en termes de coût.

Une revue systématique avec méta-analyse, représentant les prévisions groupées issues de 16 modèles de transmission dynamiques indépendants de 10 pays à revenu élevé, donnent à penser que la vaccination contre les PVH produit un fort effet d'immunisation collective, entraînant une réduction considérable à long terme du taux d'infection par les PVH et de maladies associées chez les hommes et les femmes non vaccinés. Les prévisions indiquent qu'un effet d'immunisation collective peut être escompté même lorsque la couverture vaccinale n'atteint qu'un faible niveau de 40% et que cet effet est plus fort pour les PVH de types 18, 6 et 11 que pour le PVH de type 16. Les résultats obtenus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire concordent avec ces résultats de modélisation dans les pays à revenu élevé. Au prix actuel des vaccins bivalent et quadrivalent, la vaccination ciblant uniquement les filles présente un bon rapport coût/efficacité (par rapport à la non-vaccination), quel que soit le vaccin utilisé, même si l'on suppose qu'il n'y a pas de protection croisée ou de protection collective. Une analyse mondiale a conclu à un bon rapport coût/efficacité de la vaccination ciblant uniquement les filles, même lorsque seul l'impact direct sur les femmes vaccinées était pris en compte et lorsque le cancer du col était le seul critère de jugement utilisé, avec différents seuils coût/efficacité. Le rapport coût/efficacité de la vaccination chez les deux sexes est toujours inférieur à celui de la vaccination ciblant uniquement les filles et n'est pas susceptible d'atteindre un niveau intéressant si la couverture dans cette population est  $\geq 80\%$ . Si la couverture par la vaccination anti-PVH chez les filles est supérieure à environ 50%, la vaccination chez les deux sexes ne sera probablement pas efficace sur le plan économique (par rapport à la vaccination des filles uniquement). Lorsque la couverture vaccinale chez les filles est inférieure à ce seuil de 50%, la vaccination des garçons pourrait présenter un rapport coût/efficacité satisfaisant dans certains contextes, selon les coûts encourus, l'épidémiologie des maladies liées aux PVH et la situation programmatique.<sup>126</sup>

Les modèles actuels, tant dans les pays à revenu élevé que dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, prédisent que le passage à une stratégie de vaccination reposant sur le vaccin anti-PVH nonavalent permettrait de réduire encore l'incidence des lésions cervicales précancéreuses et du cancer du col utérin, mais n'aurait qu'un impact très faible sur les affections non cervicales liées aux PVH. Il importe toutefois de noter que l'ampleur des avantages différentiels offerts par le vaccin nonavalent dans la prévention du cancer du col dépend fortement des hypothèses retenues quant au niveau et à la durée de la protection croisée conférée par les vaccins bivalent et quadrivalent. Dans les pays à revenu élevé, les prévisions indiquent que le passage au vaccin nonavalent devrait offrir un bon rapport coût/efficacité ou même permettre des économies si l'on suppose que le coût par dose de vaccin nonavalent est supérieur de 10-15% au coût du vaccin quadrivalent. Dans une analyse mondiale, il a été estimé qu'une vaccination par le vaccin nonavalent ciblant



dose of the nonavalent was in the same range as for the bivalent and quadrivalent vaccines. The nonavalent vaccine was not cost-effective (vs bivalent), under assumptions of maximum cross-protection for the bivalent vaccine.

In HICs and LMICs, vaccinating multiple age cohorts is predicted to result in a substantially shorter time in achieving the impact of the vaccination than vaccination of single age cohorts. However, the impact of multiple age cohort vaccination could be reduced in countries with early age of sexual debut. In a global analysis, vaccinating multiple cohorts of girls is cost-effective in the age range 9–14 years (vs single age cohort), particularly when a 2-dose schedule is used. The incremental cost-effectiveness for additional age cohorts of girls and women aged  $\geq 15$  years is lower as a 3-dose schedule is required and proportionally more girls/women will already have been infected.

### WHO position

WHO recognizes the importance of cervical cancer and other HPV-related diseases as global public health problems and reiterates the recommendation that HPV vaccines should be included in national immunization programmes. Cervical cancer, which comprises 84% of all HPV-related cancers, should remain the priority for HPV immunization. Prevention of cervical cancer is best achieved through the immunization of girls, prior to sexual debut. All 3 licensed HPV vaccines – bivalent, quadrivalent and nonavalent – have excellent safety, efficacy and effectiveness profiles.

*Strategy for implementation:* HPV vaccines should be introduced as part of a coordinated and comprehensive strategy to prevent cervical cancer and other diseases caused by HPV. This strategy should include education about reducing behaviours that increase the risk of acquiring HPV infection, training of health workers and information to women about screening, diagnosis and treatment of precancerous lesions and cancer. The strategy should also include increased access to quality screening and treatment services and to treatment of invasive cancers and palliative care. The introduction of HPV vaccine should not undermine or divert funding from developing or maintaining effective screening programmes for cervical cancer. HPV vaccination is a primary preventive intervention and does not completely eliminate the need for screening later in life, since the existing vaccines do not protect against all high-risk HPV types and will have limited impact on disease in women older than the vaccine-eligible group(s). Opportunities should be sought to link the introduction of HPV vaccination to other vaccinations carried out at the same age (e.g. diphtheria and tetanus vaccination) and programmes targeting young people (e.g. through school and adolescent health services). However, the introduction of HPV vaccination should not be deferred because

uniquement les filles présente un bon rapport coût/efficacité dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (par rapport au vaccin bivalent ou quadrivalent, le seul coût/efficacité étant fixé à 1xPIB), en supposant que la vaccination est assurée selon un schéma à 2 doses et que le coût par dose est du même ordre que celui des vaccins bivalent et quadrivalent. En faisant l'hypothèse d'une protection croisée maximale du vaccin bivalent, le vaccin nonavalent n'était pas efficace sur le plan économique (par rapport au bivalent).

Dans les pays à revenu élevé et les pays à revenu faible ou intermédiaire, les prévisions indiquent que la vaccination de plusieurs cohortes d'âge aurait un impact beaucoup plus rapide que la vaccination d'une cohorte d'âge unique. Cet impact pourrait toutefois être réduit dans les pays où les premiers rapports sexuels ont lieu à un âge précoce. Une analyse mondiale a montré que la vaccination de plusieurs cohortes de filles présente un bon rapport coût-efficacité dans la tranche d'âge de 9 à 14 ans (par rapport à une cohorte d'âge unique), en particulier lorsque le schéma à 2 doses est appliqué. Chez les filles et les femmes de  $\geq 15$  ans, la vaccination de cohortes d'âge supplémentaires conduit à un moindre gain différentiel, en termes de rapport coût-efficacité, car un schéma à 3 doses est nécessaire et une proportion plus importante de filles/femmes est déjà infectée.

### Position de l'OMS

L'OMS reconnaît que le cancer du col de l'utérus et les autres maladies liées aux PVH constituent des problèmes importants de santé publique à l'échelle mondiale et réitère sa recommandation d'introduire les vaccins anti-PVH dans les programmes de vaccination nationaux. La prévention du cancer du col, qui représente 84% de tous les cancers liés aux PVH, doit rester l'objectif prioritaire de la vaccination anti-PVH. La vaccination des jeunes filles avant les premiers rapports sexuels est le meilleur moyen d'atteindre cet objectif. Les 3 vaccins anti-PVH homologués – bivalent, quadrivalent et nonavalent – possèdent tous d'excellents profils de sécurité et d'efficacité.

*Stratégie de mise en œuvre:* l'introduction des vaccins anti-PVH doit s'inscrire dans le cadre d'une stratégie complète et coordonnée de prévention du cancer du col utérin et d'autres maladies liées aux PVH. Cette stratégie devra notamment reposer sur des efforts d'éducation, visant à réduire les comportements qui entraînent un risque accru d'infection à PVH, sur des activités de formation des agents de santé et sur des initiatives d'information des femmes au sujet du dépistage, du diagnostic et du traitement des lésions précancéreuses et des cancers. Elle devra également prévoir un accès accru à des services thérapeutiques et de dépistage de qualité, au traitement des cancers invasifs et aux soins palliatifs. L'introduction du vaccin anti-PVH ne doit pas détourner ou compromettre le financement des efforts de développement ou de pérennisation de programmes efficaces de dépistage du cancer du col utérin. La vaccination anti-PVH est une intervention de prévention primaire et n'élimine pas entièrement la nécessité de dépistages ultérieurs au cours de la vie car les vaccins existants ne protègent pas contre tous les types de PVH à haut risque et n'ont qu'un impact limité sur la maladie chez les femmes d'un âge plus avancé que les groupes ciblés par la vaccination. Il convient de chercher des occasions de lier l'introduction du vaccin anti-PVH à d'autres vaccinations effectuées au même âge (par exemple, contre la diphtérie et le tétanos), ainsi qu'aux programmes ciblant les jeunes (par exemple, services de santé scolaire et de santé de l'adolescent). Toutefois, on ne doit pas

other relevant interventions cannot be implemented at the same time.<sup>128</sup>

WHO recommends that all countries proceed with nationwide introduction of HPV vaccination. Successful introduction can be achieved through a combination of various delivery strategies which could be health facility-based, outreach to community and/or schools, and campaigns. Countries should use approaches that are (i) compatible with their delivery infrastructure and cold chain capacity, (ii) affordable, cost-effective and sustainable, and (iii) capable of achieving the highest possible coverage. Phased introductions should be only a short-term alternative for countries where financial or operational constraints prevent implementation of a country-wide immunization programme in a single calendar year. In this case, priority should be given to strategies that include populations which are likely to have less access to screening for cervical cancer later in life.

*Primary and secondary target groups:* For the prevention of cervical cancer, the WHO-recommended primary target population for HPV vaccination is girls aged 9–14 years, prior to becoming sexually active. Vaccination strategies should initially prioritize high coverage in this priority population.

Achieving high vaccination coverage in girls (>80%) reduces the risk of HPV infection for boys.<sup>129</sup>

Vaccination of secondary target populations, e.g. females aged  $\geq 15$  years or males, is recommended only if this is feasible, affordable, cost-effective, and does not divert resources from vaccination of the primary target population or from effective cervical cancer screening programmes.

Vaccination targeting multiple age cohorts of girls aged between 9 and 18 years at the time of HPV vaccine introduction would result in faster and greater population impact than vaccination of single age cohorts, due to the estimated increase in direct protection and herd immunity.<sup>130</sup> This approach should also offer opportunities for economies of scale in delivery and could make programmes more resilient to any interruptions in vaccine supply. Vaccination of multiple cohorts of girls is cost-effective in the age range 9–14 years, in particular when a 2-dose schedule is used. The initial vaccination of multiple cohorts of girls aged 9–14 years is recommended when the vaccine is first introduced. The incremental cost-effectiveness for each additional age cohort of girls and women aged  $\geq 15$  years is less likely to be cost-effective, because immunization would then require a 3-dose

différer cette introduction au motif que d'autres interventions pertinentes ne peuvent être mises en œuvre en même temps.<sup>128</sup>

L'OMS préconise que tous les pays procèdent à l'introduction de la vaccination anti-PVH à l'échelle nationale. L'introduction efficace du vaccin pourra s'appuyer sur une combinaison de stratégies de distribution, par exemple par l'administration dans les établissements de santé, par des interventions de proximité dans les communautés et/ou les écoles, et par l'organisation de campagnes. Les pays devront adopter des approches qui sont i) compatibles avec leurs infrastructures de distribution et leurs capacités en matière de chaîne du froid, ii) accessibles sur le plan économique, d'un bon rapport coût/efficacité et durables, et iii) susceptibles d'atteindre la plus forte couverture possible. L'introduction par étapes ne devrait être envisagée qu'à court terme dans les pays où des contraintes financières ou opérationnelles empêchent la mise en œuvre d'un programme de vaccination à l'échelle du pays en une seule année. Dans ce cas, la priorité doit être accordée aux stratégies couvrant des populations qui auront probablement un accès moins aisé au dépistage du cancer du col plus tard dans leur vie.

*Groupes cibles principaux et secondaires:* pour la prévention du cancer du col, l'OMS recommande que la vaccination anti-PVH cible principalement les filles de 9 à 14 ans, avant le début de l'activité sexuelle. Les stratégies de vaccination devront se fixer pour premier objectif de parvenir à une forte couverture dans cette population prioritaire.

L'obtention d'une couverture vaccinale élevée chez les filles (>80%) réduit le risque d'infection à PVH chez les garçons.<sup>129</sup>

La vaccination des populations cibles secondaires, notamment des femmes et des filles de  $\geq 15$  ans et des sujets de sexe masculin, n'est recommandée que si elle est réalisable, financièrement abordable et d'un bon rapport coût/efficacité et si elle ne détourne pas les ressources nécessaires à la vaccination de la population cible principale ou à des programmes efficaces de dépistage du cancer du col utérin.

En raison de la protection directe accrue et des effets d'immunisation collective plus forts qu'elle devrait engendrer, la vaccination ciblant plusieurs cohortes de filles âgées de 9 à 18 ans au moment de l'introduction du vaccin anti-PVH aurait un impact plus rapide et plus important dans la population que la vaccination d'une cohorte d'âge unique.<sup>130</sup> Cette approche devrait aussi permettre de réaliser des économies d'échelle et pourrait rendre les programmes plus résilients à d'éventuelles interruptions de l'approvisionnement en vaccins. La vaccination de plusieurs cohortes de filles présente un bon rapport coût-efficacité dans la tranche d'âge de 9 à 14 ans, en particulier lorsqu'un schéma à 2 doses est utilisé. Une vaccination initiale de plusieurs cohortes de filles âgées de 9 à 14 ans est recommandée lors de l'introduction du vaccin. Chez les filles et les femmes de  $\geq 15$  ans, la vaccination de chaque cohorte d'âge supplémentaire conduit probablement à un gain différentiel moins important, en termes de rapport coût-efficacité, car

<sup>128</sup> Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, accessed February 2017.

<sup>129</sup> Evidence to recommendation table. Assessment of gender-based immunization. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_gender\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_gender_recommendation_table.pdf), accessed May 2017.

<sup>130</sup> Evidence to recommendation table. Vaccination of multiple female age-cohorts. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_female\\_age\\_cohorts\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_female_age_cohorts_recommendation_table.pdf), accessed May 2017.

<sup>128</sup> Guide d'introduction du vaccin anti-PVH dans les programmes nationaux de vaccination. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017. Disponible sur <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254586/1/9789242549768-fre.pdf?ua=1>, consulté en février 2017.

<sup>129</sup> Evidence to recommendation table. Assessment of gender-based immunization. Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_gender\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_gender_recommendation_table.pdf), consulté en mai 2017.

<sup>130</sup> Evidence to recommendation table. Vaccination of multiple female age-cohorts. Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_female\\_age\\_cohorts\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_female_age_cohorts_recommendation_table.pdf), consulté en mai 2017.

schedule and the proportion of sexually active females is larger in this older age cohort.

*Choice of HPV vaccine:* Current evidence suggests that from the public health perspective the bivalent, quadrivalent and nonavalent vaccines offer comparable immunogenicity, efficacy and effectiveness for the prevention of cervical cancer, which is mainly caused by HPV types 16 and 18.<sup>131</sup> The choice of HPV vaccine should be based on the assessment of locally relevant data and on a number of factors, including the scale of the prevailing HPV-associated public health problem (cervical cancer, other HPV-associated cancers, or anogenital warts) and the population for which the vaccine has been approved. Decision-makers should also consider unique product characteristics, such as price, and programmatic considerations.

*Vaccination schedule:* The current evidence supports the recommendation for a 2-dose schedule with adequate spacing between the first and second dose in those aged 9–14 years. This schedule also has cost-saving and programmatic advantages that may facilitate high coverage.

For HPV vaccines, a 2-dose schedule with a 6-month interval between doses is recommended for individuals receiving the first dose before 15 years of age. Those aged ≥15 years at the time of the second dose are also adequately covered by 2 doses.

There is no maximum recommended interval between doses. However, an interval no greater than 12–15 months is suggested in order to complete the schedule promptly and before becoming sexually active. If the interval between doses is shorter than 5 months, a third dose should be given at least 6 months after the first dose.

A 3-dose schedule (0, 1–2, 6 months) should be used for all vaccinations initiated ≥15 years of age, including in those younger than 15 years known to be immunocompromised and/or HIV-infected (regardless of whether they are receiving antiretroviral therapy). It is not necessary to screen for HPV infection or HIV infection prior to HPV vaccination.

*Co-administration with other vaccines:* HPV vaccines can be co-administered with other non-live and live vaccines using separate syringes and different injection sites. Co-administration of HPV vaccination with a booster dose of tetanus-diphtheria vaccination should be considered for programmatic reasons.

*Interchangeable use of HPV vaccines:* Limited data are available on the safety, immunogenicity or efficacy of the 3 HPV vaccines when used interchangeably. These vaccines have different characteristics, components and indications, and in settings where one or more of the vaccines may be in use, every effort should be made to administer the same vaccine for all doses. However, if the vaccine used for prior dose(s) is unknown or

la vaccination doit alors se faire selon un schéma à 3 doses et la proportion de femmes sexuellement actives est plus importante dans cette cohorte d'âge plus avancé.

*Choix du vaccin anti-PVH:* du point de vue de la santé publique, les données actuelles semblent indiquer que les vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent sont d'une immunogénicité et d'une efficacité comparables pour la prévention du cancer du col de l'utérus, principalement imputable aux PVH de types 16 et 18.<sup>131</sup> Le choix du vaccin devra reposer sur l'évaluation des données localement pertinentes et sur un certain nombre de facteurs, dont l'ampleur du problème de santé publique associé aux PVH prévalents (cancer du col, autres cancers liés aux PVH ou condylomes anogénitaux) et la population pour laquelle le vaccin a été homologué. Les décideurs devront aussi tenir compte des caractéristiques propres au produit, comme le prix, et des considérations programmatiques.

*Calendrier vaccinal:* au vu des données actuelles, il est recommandé d'adopter un schéma à 2 doses, avec un intervalle adéquat entre la première et la deuxième dose, chez les personnes âgées de 9 à 14 ans. Ce calendrier présente également des avantages programmatiques et économiques, qui pourraient favoriser l'obtention d'une forte couverture.

Pour les vaccins anti-PVH, un schéma à 2 doses espacées de 6 mois est recommandé chez les personnes recevant la première dose avant l'âge de 15 ans. Celles qui sont âgées de ≥15 ans au moment de la deuxième dose sont aussi correctement couvertes par 2 doses.

Il n'y a pas d'intervalle maximal recommandé entre les doses. Néanmoins, pour achever la série rapidement, avant le début de l'activité sexuelle, il est suggéré de ne pas laisser s'écouler plus de 12 à 15 mois entre les doses. Si l'intervalle entre les doses est inférieur à 5 mois, une troisième dose devra être administrée au moins 6 mois après la première dose.

Un schéma à 3 doses (0, 1–2 mois, 6 mois) doit être appliqué pour toutes les vaccinations commencées à un âge ≥15 ans, ainsi que chez les personnes de <15 ans qui sont immunodéprimées et/ou infectées par le VIH (qu'elles soient ou non sous traitement antirétroviral). Il n'est pas nécessaire de procéder à un dépistage des infections à PVH ou du VIH avant la vaccination anti-PVH.

*Coadministration avec d'autres vaccins:* les vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins, vivants ou non, en utilisant des seringues et des sites d'injection distincts. Pour des raisons programmatiques, il convient d'envisager une coadministration du vaccin anti-PVH avec une dose de rappel du vaccin antitétanique-antidiphthérique.

*Interchangeabilité des vaccins anti-PVH:* On dispose de peu de données sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité des 3 vaccins anti-PVH lorsqu'ils sont utilisés de manière interchangeable. Ces vaccins ont des propriétés, des composantes et des indications différentes et, là où l'un ou plusieurs de ces vaccins sont utilisés, tous les efforts doivent être consentis pour administrer le même vaccin à chaque dose. Toutefois, si le vaccin employé pour une ou plusieurs doses précédentes n'est pas connu ou pas

<sup>131</sup> Evidence to recommendation table on choice of vaccine. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_choice\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_choice_recommendation_table.pdf), accessed May 2017.

<sup>131</sup> Evidence to recommendation table on choice of vaccine. Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/policy/position\\_papers/hpv\\_choice\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_choice_recommendation_table.pdf), consulté en mai 2017.

unavailable, any of the HPV vaccines can be administered to complete the recommended schedule.

**Safety:** Adverse events following HPV vaccination are generally non-serious and of short duration. The vaccines can be used in persons who are immunocompromised and/or HIV-infected. Data on the safety of HPV vaccination in pregnancy are limited, and HPV vaccination of pregnant women should therefore be avoided. If a young female becomes pregnant after initiating the vaccination series, the remaining dose(s) should be delayed until after the pregnancy is completed. Termination of pregnancy is not indicated if vaccination was carried out inadvertently during pregnancy. Breastfeeding is not a contraindication for HPV vaccination. Available evidence does not indicate an increased risk of adverse events linked to the vaccine in either the mothers or their babies after administration of HPV vaccine to lactating females.

HPV vaccines should not be given to anyone who has experienced a severe allergic reaction after a previous HPV vaccine dose, or to a component of the vaccine.

**Travellers and health-care workers:** Travellers and health-care workers are not at special risk of contracting HPV infection and they should follow the vaccine recommendations for the general population.

**Monitoring:** Monitoring the prevalence of infection by HPV type among sexually active young women can provide an early indication of vaccine effectiveness. As it requires considerable commitment of resources for at least 5–10 years, this strategy is not suitable or necessary for all countries.<sup>132</sup> However, all countries should consider establishing, or improving, reporting to comprehensive cancer registries or specific cervical cancer registries.<sup>133</sup> Population-based cancer registries are needed to measure the impact of HPV vaccine programmes and of cervical cancer screening.

Surveillance should be in place to monitor HPV vaccine safety. The prompt and rigorous investigation of any potentially linked serious adverse event also serves to maintain confidence in the immunization programme.

**Research priorities:** Further research is needed to generate data on the longer-term clinical effectiveness and the duration of protection, particularly for the nonavalent HPV vaccine, after 2-dose and 3-dose schedules. Multicentre studies in low-income countries among healthy young women and among special populations (e.g. HIV-infected persons, malnourished adolescents, those exposed to endemic malaria infection) would provide additional evidence of the impact of the vaccine in those populations. Further evidence is required on the effectiveness and cost-effectiveness of a 1-dose schedule, and on the immunogenicity and safety of administering HPV vaccine to children less than 9 years of age. ■

disponible, l'un quelconque des vaccins anti-PVH peut être administré pour achever la série de vaccination recommandée.

**Innocuité:** les manifestations indésirables signalées suite à la vaccination anti-PVH sont généralement sans gravité et de courte durée. Ces vaccins peuvent être utilisés chez les personnes immunodéprimées et/ou infectées par le VIH. Les données sur l'innocuité de la vaccination anti-PVH pendant la grossesse sont limitées et la vaccination devra donc être évitée chez les femmes enceintes. Si une jeune femme tombe enceinte après le début de la série de vaccination, la ou les doses restantes devront être différées jusqu'à la fin de la grossesse. Il n'est pas indiqué de mettre un terme à la grossesse en cas de vaccination par inadvertance de la mère pendant la gestation. L'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination anti-PVH. Rien n'indique que l'administration du vaccin anti-PVH à une femme allaitante augmente le risque de manifestations indésirables liées à la vaccination chez la mère ou chez l'enfant.

Les vaccins anti-PVH ne doivent pas être administrés à des personnes ayant présenté une réaction allergique sévère à une dose précédente de vaccin anti-PVH ou à un de ses composants.

**Voyageurs et agents de santé:** les voyageurs et les agents de santé ne sont pas exposés à un risque particulier de d'infection à PVH et sont soumis aux mêmes recommandations vaccinales que la population générale.

**Suivi:** la surveillance de la prévalence des infections, par type de PVH, chez les jeunes femmes sexuellement actives peut fournir une première indication de l'efficacité de la vaccination. Cette stratégie exige toutefois une allocation considérable de ressources pendant au moins 5 à 10 ans, et n'est de ce fait pas adaptée ou nécessaire dans tous les pays.<sup>132</sup> Cependant, tous les pays devraient envisager d'instaurer ou d'améliorer la notification des cas dans des registres exhaustifs des cancers ou des registres spécifiques des cancers du col utérin.<sup>133</sup> Il est nécessaire de tenir des registres des cancers au niveau de la population pour mesurer l'impact des programmes de vaccination anti-PVH et de dépistage du cancer du col.

Un système de surveillance doit être établi pour assurer un suivi de l'innocuité des vaccins anti-PVH. L'investigation rapide et rigoureuse de tout événement indésirable grave potentiellement lié au vaccin contribue également à préserver la confiance à l'égard du programme de vaccination.

**Priorités pour la recherche:** des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires pour générer des données sur l'efficacité clinique à long terme et la durée de la protection conférée par les vaccins anti-PVH, en particulier le vaccin nonavalent, après une administration selon les schémas à 2 doses et à 3 doses. La réalisation d'études multicentriques dans des pays à faible revenu, chez les jeunes femmes en bonne santé ainsi que dans des populations particulières (par exemple, personnes infectées par le VIH, adolescents malnutris, personnes exposées au paludisme endémique), permettrait d'obtenir des informations supplémentaires sur l'impact de la vaccination dans ces populations. Des données supplémentaires sont requises pour évaluer l'efficacité et le rapport coût/efficacité d'un schéma à dose unique, ainsi que l'immunogénicité et l'innocuité de la vaccination anti-PVH chez les enfants de <9 ans. ■

<sup>132</sup> See No. 25, 2010, pp. 237–243.

<sup>133</sup> International Agency for Research on Cancer. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings Available at <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, accessed February 2017.

<sup>132</sup> Voir N° 25, 2010, pp. 237-243.

<sup>133</sup> Centre international de recherche sur le cancer. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings Disponible sur <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, consulté en février 2017.