



## Contents

- 645 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)

## Sommaire

- 645 Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS (mise à jour de 2022)

## Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)

### Introduction

In accordance with its mandate to provide normative guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers<sup>1</sup> on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale vaccination programmes.

The vaccine position papers are drafted by the WHO SAGE Secretariat; they summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of the vaccines worldwide. Before finalization, the position papers are reviewed by a large group of external subject-matter experts and end-users. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and the evidence-to-recommendation tables are published alongside the position paper. The methods followed by SAGE<sup>2</sup> and the processes<sup>3</sup> for preparation of vaccine position papers are described on the WHO website. The position papers are intended for use by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to vaccine advisory groups, international funding agencies, health professionals,

## Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS (mise à jour de 2022)

### Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournisse aux États Membres des orientations à caractère normatif en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse<sup>1</sup> régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle.

Les notes de synthèse sur les vaccins sont rédigées par le secrétariat du SAGE de l'OMS; elles 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 à l'échelle mondiale. Avant leur mise en forme définitive, elles sont examinées par un large groupe d'experts externes et d'utilisateurs finals. Les résultats de l'évaluation GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) et les tableaux des données à l'appui des recommandations sont publiés en même temps que la note de synthèse. Les méthodes employées par le SAGE<sup>2</sup> et la procédure suivie<sup>3</sup> pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins sont décrites sur le site Web de l'OMS. Les notes de synthèse sont destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les

<sup>1</sup> WHO vaccine position papers. Geneva: World Health Organization ([www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers](http://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers), accessed August 2022).

<sup>2</sup> Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Geneva: World Health Organization; 2017 ([www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations](http://www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations), accessed August 2022).

<sup>3</sup> WHO position paper process. Geneva: World Health Organization; 2020 ([www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process](http://www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process), accessed August 2022).

<sup>1</sup> WHO vaccine position papers. Genève: Organisation mondiale de la santé ([www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers](http://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers), consulté en août 2022).

<sup>2</sup> Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2017 ([www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations](http://www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations), consulté en août 2022).

<sup>3</sup> WHO position paper process. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2020 ([www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process](http://www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process), consulté en août 2022).

researchers, the scientific media, vaccine manufacturers and the general public.

This position paper is concerned with vaccines and vaccination against diseases caused by human papillomaviruses (HPVs). Its primary focus is the prevention of cervical cancer, given the role of prophylactic HPV vaccination as a foundational pillar of the WHO Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem.<sup>4</sup> It is estimated that implementation of this strategy could prevent 60 million cervical cancer cases and 45 million deaths over the next 100 years.<sup>5, 6</sup> It also considers the broader spectrum of cancers and other diseases preventable by HPV vaccination. It incorporates recent information regarding HPV vaccines, including the licensure of new HPV vaccines and evidence on vaccine immunogenicity and effectiveness with reduced dose schedules.

Recommendations on the use of HPV vaccines were issued by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization<sup>7</sup> at its meeting in April 2022, and subsequently endorsed by WHO. Evidence presented at this meeting, as well as SAGE's conflict of interest assessment, can be accessed at [https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_april\\_2022](https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022).

This document replaces the 2017 WHO position paper on HPV vaccines.<sup>8</sup> It contains off-label recommendations.<sup>9</sup>

## Background

HPV is the most common viral infection of the reproductive tract and causes a range of conditions in men and women, including precancerous lesions that may progress to cancer. While the majority of HPV infections are asymptomatic and resolve spontaneously, persistent infection with HPV may result in disease. In women, persistent infection with oncogenic HPV types may lead to cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

groupes consultatifs sur la vaccination, les organismes internationaux de financement, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques, les fabricants de vaccins et le grand public.

La présente note de synthèse traite des vaccins et de la vaccination contre les maladies dues aux papillomavirus humains (PVH). Elle est principalement axée sur la prévention du cancer du col de l'utérus, car la vaccination prophylactique contre les PVH est un pilier fondamental de la Stratégie mondiale de l'OMS en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique.<sup>4</sup> On estime que la mise en œuvre de cette stratégie pourrait prévenir 60 millions de cas de cancer du col de l'utérus et éviter 45 millions de décès au cours des 100 prochaines années.<sup>5, 6</sup> Cette note de synthèse aborde également le spectre plus large des cancers et d'autres maladies pouvant être évités par la vaccination anti-PVH. Elle intègre les informations les plus récentes sur les vaccins anti-PVH, notamment l'homologation de nouveaux vaccins et les données probantes existantes concernant l'efficacité et l'immunogénicité des schémas de vaccination à dose réduite.

Des recommandations sur l'utilisation des vaccins anti-PVH ont été émises par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS<sup>7</sup> lors de sa réunion d'avril 2022, puis approuvées par l'OMS. Les éléments présentés lors de cette réunion, ainsi que l'évaluation des conflits d'intérêt par le SAGE, peuvent être consultés à l'adresse: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_april\\_2022](https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022).

Le présent document remplace la note de synthèse publiée en 2017 par l'OMS concernant les vaccins anti-PVH.<sup>8</sup> Il contient des recommandations sur l'utilisation hors indications officielles de ces vaccins.<sup>9</sup>

## Généralités

Les PVH sont la cause la plus courante d'infection virale des voies reproductives et provoquent un large éventail d'affections, tant chez l'homme que chez la femme, notamment des lésions précancéreuses susceptibles d'évoluer vers un cancer. Bien que la plupart des infections à PVH soient asymptomatiques et se résolvent spontanément, une infection persistante peut donner lieu à une maladie. Chez les femmes, l'infection persistante peut donner lieu à une néoplasie

<sup>4</sup> Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative#cms>, accessed August 2022).

<sup>5</sup> Brisson M et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395(10224):575-590.

<sup>6</sup> Canfell K et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395: 591-603

<sup>7</sup> Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>, accessed August 2022).

<sup>8</sup> Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record*. 2017; 92(19): 241-268.

<sup>9</sup> The recommendations contained in this paper are based on the advice of independent experts, who have considered the best available evidence, a risk-benefit analysis and other factors, as appropriate. This paper may include recommendations on the use of medicinal products for an indication, in a dosage form, dose regimen, population or other use parameters that are not included in the approved labelling. Relevant stakeholders should familiarize themselves with applicable national legal and ethical requirements. WHO does not accept any liability for the procurement, distribution and/or administration of any product for any use.

<sup>4</sup> Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2020 (<https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative#cms>, consulté en août 2022).

<sup>5</sup> Brisson M et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395(10224):575-590.

<sup>6</sup> Canfell K et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395: 591-603

<sup>7</sup> Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>, consulté en août 2022).

<sup>8</sup> Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2017; 92(19): 241-268.

<sup>9</sup> Les recommandations qui figurent dans le présent document sont fondées sur l'avis d'experts indépendants, qui ont examiné les meilleures données factuelles disponibles, une analyse du rapport risques-avantages et d'autres facteurs, selon que de besoin. Le présent document peut contenir des recommandations sur l'utilisation de produits médicinaux pour une indication, sous une forme galénique, à une posologie, pour une population ou suivant d'autres paramètres qui ne figurent pas dans les indications approuvées. Les parties prenantes concernées doivent se familiariser avec les prescriptions juridiques et éthiques nationales applicables. L'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue pour responsable de l'achat, de la distribution et/ou de l'administration d'un produit, quel qu'en soit l'usage.

which, if untreated, may progress to invasive cervical cancer.<sup>10</sup> In addition, in both men and women, HPV infection is associated with cancers of the head, neck, oropharynx and anogenital area, as well as with anogenital warts and respiratory papillomatosis. Because of the relative importance of cervical cancer among HPV-related cancers, the predominance of evidence on HPV at the cervical site, and the fact that HPV vaccines were originally licensed on the basis of their efficacy against CIN, this document will refer primarily to cervical cancer, although similar mechanisms apply to the prevention of other HPV-related cancers.

## Pathogen

HPV belongs 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. The viruses are highly tissue-specific and infect both cutaneous and mucosal epithelium. On the basis of the genomic sequence of L1, the gene encoding the principal capsid protein, over 200 HPV types have been identified and characterized (papillomavirus isolates are traditionally described as types).<sup>11</sup> HPV types are classified in various ways, including by their potential to induce cancer, i.e. high-risk vs low-risk types. Currently 12 HPV types are defined as high-risk (oncogenic) and cause cancer in humans (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59); type 68 is classified as probably causing cancer.<sup>12</sup> Oncogenic risk varies by type, with type HPV16 being the most oncogenic.<sup>13</sup>

## Epidemiology of HPV infection and HPV-related diseases

### HPV prevalence in women

Based on a 2010 meta-analysis, the global HPV prevalence (all types) among adult women with normal cytological findings is estimated to be 12%, as detected in cervical specimens.<sup>14</sup> The highest prevalence was in sub-Saharan Africa (24%), followed by Latin America and the Caribbean (16%), Eastern Europe (14%), and South-East Asia (14%). Country-specific adjusted HPV prevalence in cervical specimens ranged from 2% to 42%. Age-specific HPV prevalence was highest in young age groups (<25 years) at 22%. Prevacination, HPV types 16 and 18 were the most frequent types worldwide, with

cervicale intraépithéliale (CIN) qui, en l'absence de traitement, est susceptible d'évoluer vers un cancer invasif du col de l'utérus.<sup>10</sup> En outre, chez l'homme comme chez la femme, l'infection à PVH est associée à des cancers de la tête, du cou, de l'oropharynx et de la région anogénitale, ainsi qu'à des condylomes anogénitaux et à la papillomatose respiratoire. Compte tenu de la place importante qu'occupe le cancer du col de l'utérus parmi les cancers liés aux PVH, de la prédominance des données probantes portant sur les effets des PVH au niveau du col de l'utérus et du fait que les vaccins anti-PVH ont été homologués à l'origine en raison de leur efficacité contre les CIN, le présent document traitera principalement du cancer du col de l'utérus, bien que des mécanismes analogues s'appliquent à la prévention d'autres cancers liés aux PVH.

## Agent pathogène

Les PVH 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 capsid icosahédrique 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 capsid, plus de 200 types de PVH ont été identifiés et caractérisés (les isolements de papillomavirus sont habituellement désignés selon leur «type»).<sup>11</sup> Les types de PVH sont catégorisés de diverses manières, notamment en fonction de leur capacité à induire un cancer (types à haut risque ou à faible risque). Actuellement, 12 types de PVH sont définis comme des types à haut risque (oncogènes), responsables de cancers chez l'être humain (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59); le type 68 est classé comme probablement oncogène.<sup>12</sup> Le risque d'oncogenèse varie selon le type, le PVH16 étant le type le plus oncogène.<sup>13</sup>

## Epidémiologie des infections à PVH et des maladies liées aux PVH

### Prévalence des PVH chez la femme

D'après une méta-analyse réalisée en 2010, la prévalence mondiale des PVH (tous types confondus) chez les femmes adultes présentant des résultats cytologiques normaux est estimée à 12%, sur la base de l'analyse des échantillons cervicaux.<sup>14</sup> Les régions enregistrant la plus forte prévalence étaient l'Afrique subsaharienne (24%), suivie de l'Amérique latine et des Caraïbes (16%), de l'Europe de l'Est (14%) et de l'Asie du Sud-Est (14%). Au niveau des pays, la prévalence ajustée des PVH dans les échantillons cervicaux variait entre 2% et 42%. En termes de répartition selon l'âge, la plus forte prévalence était observée chez les sujets jeunes (<25 ans), avec une valeur de 22%. À l'échelle mondiale, les PVH

<sup>10</sup> Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

<sup>11</sup> Human papillomavirus reference clones. Stockholm; International Human Papillomavirus Reference Center ([https://www.hpvcenter.se/human\\_reference\\_clones/](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/), accessed August 2022).

<sup>12</sup> IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Vol. 100B. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.

<sup>13</sup> Demarco M et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020; 22:100293.

<sup>14</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>10</sup> Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

<sup>11</sup> Human papillomavirus reference clones. Stockholm; International Human Papillomavirus Reference Center ([https://www.hpvcenter.se/human\\_reference\\_clones/](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/), consulté en août 2022).

<sup>12</sup> IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Vol. 100B. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.

<sup>13</sup> Demarco M et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020; 22:100293.

<sup>14</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.

HPV16 being the most common type in all regions. HPV18 and other high-risk types, such as types 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59, had similar prevalence and were the most common high-risk HPV types after HPV16.<sup>14</sup> Women infected with one HPV type may be reinfected with the same type or co-infected or subsequently infected with other types.<sup>15</sup>

### HPV prevalence in men

A multicentre clinical trial in heterosexual men showed a prevalence of HPV (all types) of 19% at the penis, 13% at the scrotum, 8% at the perineal/perianal region and 21% at any site. HPV was most prevalent in African men and least prevalent in men from the Asia-Pacific region.<sup>16, 17</sup> A systematic review of genital HPV prevalence in men aged over 18 years concluded that prevalence peaked at slightly older ages than in women and then remained constant or decreased slightly with increasing age.<sup>18</sup>

### HPV prevalence in high-risk populations

A systematic review of HPV prevalence in sub-Saharan Africa found that women living with HIV (WLWH) had a higher prevalence of HPV (54%) and of co-infections with multiple types (23%) than HIV-negative women (respectively, 27% and 7%).<sup>19</sup> A meta-analysis of WLWH in low- and middle-income countries (LMICs) found an overall HPV prevalence of 63% (95% CI: 48–78) and a prevalence of high-risk HPV types of 51% (95% CI, 38–63). The most common high-risk types identified were HPV16, 18 and 52.<sup>20</sup> A global meta-analysis found a high-risk HPV prevalence of 41% among WLWH with normal cytology, but with substantial variation by region, from 25–34% in Asia, Europe and North America up to 57–64% in Africa and Latin America.<sup>21</sup> A meta-analysis of WLWH found a lower prevalence of high-risk HPV in those on antiretroviral therapy (ART) than in those not on ART (adjusted odds ratio 0.8; 95% CI, 0.7–1.0; adjusted for CD4 cell count and ART duration).<sup>22</sup>

qui prédominaient avant vaccination étaient ceux des types 16 et 18, le PVH16 étant le type le plus fréquent dans toutes les régions. Le PVH18 et d'autres types à haut risque, comme les types 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59, présentaient une prévalence comparable et étaient les types à haut risque les plus courants après le PVH16.<sup>14</sup> Les femmes infectées par un type donné de PVH peuvent être réinfectées par le même type ou présenter une co-infection ou une infection ultérieure par d'autres types.<sup>15</sup>

### Prévalence des PVH chez l'homme

Dans un essai clinique multicentrique réalisé chez des hommes hétérosexuels, la prévalence des PVH (tous types confondus) était de 19% au niveau du pénis, de 13% pour le scrotum, de 8% dans la région périnéale/périanale et de 21% tous sites confondus. 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.<sup>16, 17</sup> Une revue systématique portant sur les infections génitales à PVH chez les hommes de >18 ans a montré que la prévalence de ces infections culmine à un âge légèrement plus avancé chez l'homme que chez la femme, puis reste constante ou recule légèrement avec l'âge.<sup>18</sup>

### Prévalence des PVH dans les populations à haut risque

Une revue systématique de la prévalence des PVH en Afrique subsaharienne a montré que chez les femmes vivant avec le VIH, la prévalence des infections à PVH (54%) et des co-infections par plusieurs types de PHV différents (23%) était plus élevée que chez les femmes négatives pour le VIH (27% et 7%, respectivement).<sup>19</sup> Une méta-analyse portant sur les femmes vivant avec le VIH dans les pays à revenu faible ou intermédiaire a mis en évidence une prévalence globale des PVH de 63% (IC à 95%: [48;78]) et une prévalence des types à haut risque de 51% (IC à 95%: [38;63]) dans cette population. Les PVH à haut risque les plus fréquemment identifiés étaient de types 16, 18 et 52.<sup>20</sup> Une méta-analyse mondiale a indiqué que la prévalence des PVH à haut risque était de 41% chez les femmes vivant avec le VIH qui présentaient une cytologie normale, mais avec des variations importantes selon les régions: de 25-34% en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, elle atteignait 57-64% en Afrique et en Amérique latine.<sup>21</sup> Une méta-analyse portant sur les femmes vivant avec le VIH a montré que la prévalence des PVH à haut risque était plus faible chez les femmes qui étaient sous traitement antirétroviral que chez celles qui ne l'étaient pas (odds ratio ajusté: 0,8; IC à 95%: [0,7;1,0]; ajusté en fonction du nombre de cellules CD4+ et de la durée du traitement antirétroviral).<sup>22</sup>

<sup>15</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; Vol 2:15.

<sup>16</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>17</sup> Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014;Sep;90(6):455–62.

<sup>18</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>19</sup> Okoye JO et al. Prevalence of high-risk HPV genotypes in sub-Saharan Africa according to HIV status: a 20-year systematic review. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021039.

<sup>20</sup> Bogale AL et al. Molecular epidemiology of human papillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020;17,179.

<sup>21</sup> Clifford GM et al. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228–1235.

<sup>22</sup> Kelly H et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(1):e45–e58.

<sup>15</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; Vol 2:15.

<sup>16</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>17</sup> Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014;Sep;90(6):455–62.

<sup>18</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>19</sup> Okoye JO et al. Prevalence of high-risk HPV genotypes in sub-Saharan Africa according to HIV status: a 20-year systematic review. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021039.

<sup>20</sup> Bogale AL et al. Molecular epidemiology of human papillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020;17,179.

<sup>21</sup> Clifford GM et al. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228–1235.

<sup>22</sup> Kelly H et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(1):e45–e58.

A meta-analysis found HPV infections among men who have sex with men (MSM) to be very common in the anal (78%; 95% CI, 76–81), penile (36%; 95% CI, 29–44), oral (17%; 95% CI, 14–22) and urethral sites (15%, 95% CI, 8–28).<sup>23</sup> HIV-positive MSMs have the highest prevalence of anal HPV (regardless of type) and of HPV16, specifically.<sup>24</sup> A rapid increase in anal HPV16 infection occurs in early adulthood in both HIV-negative and HIV-positive MSMs.<sup>25</sup>

In a multicentre study, prevalence of HPV infection was higher in sexually abused children (age <1 to 13 years) than in a control group (14% vs 1%,  $P < 0.0001$ ) and increased with probability of abuse (8%, 15%, and 15% in participants with possible, probable and definite abuse, respectively ( $P < 0.0001$ )) and age ( $P < 0.0001$ ).<sup>26</sup> A recent systematic review and meta-analysis of 25 studies on children presenting with anogenital warts found a relationship with abuse.<sup>27</sup> African-American women aged 18–24 years with a history of sexual abuse in the previous year were 4.5 times more likely to test positive for an incident high-risk HPV infection than participants with no such history ( $P < 0.007$ ).<sup>28</sup>

### HPV-related cervical cancer in women

It was estimated that, globally, 91% of HPV-related cancers in women in 2018 were cervical cancers.<sup>29</sup> Cervical cancer was the fourth leading cause of cancer and cancer deaths in women in 2020, with an estimated 604 000 new cases and over 340 000 deaths (8% of all female cancer deaths).<sup>30</sup> HPV16 and HPV18 together are responsible globally for 71% of cases of cervical cancer.<sup>31</sup> HPV45 accounts for 6%, HPV31 for 4%, HPV33 for 4%, HPV52 for 3% and HPV58 for 2% of cervical cancer cases. Together, these 7 HPV types account for approx-

Une méta-analyse a révélé que chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les infections à PVH étaient très fréquentes dans la zone anale (78%; IC à 95%: [76;81]), pénienne (36%; IC à 95%: [29;44]), orale (17%; IC à 95%: [14;22]) et urétrale (15%, IC à 95%: [8;28]).<sup>23</sup> Parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, ceux qui sont positifs pour le VIH présentent la plus forte prévalence d'infection anale par les PVH (tous types confondus) et en particulier par le PVH16.<sup>24</sup> On observe une augmentation rapide des infections anales à PVH16 au début de l'âge adulte chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, qu'ils soient séronégatifs ou séropositifs pour le VIH.<sup>25</sup>

Dans une étude multicentrique, il a été observé que la prévalence de l'infection à PVH était plus élevée chez les enfants (âgés de <1 an à 13 ans) qui étaient victimes d'abus sexuels par rapport à un groupe témoin (14% contre 1%,  $P < 0,0001$ ) et qu'elle augmentait avec la probabilité d'abus (elle était de 8%, 15% et 15% respectivement chez les participants ayant subi des abus possibles, probables et certains ( $P < 0,0001$ )); elle augmentait également avec l'âge ( $P < 0,0001$ ).<sup>26</sup> Une revue systématique et une méta-analyse récentes de 25 études portant sur des enfants présentant des condylomes anogénitaux ont mis en évidence un lien entre la présence de condylomes et le fait d'avoir subi des abus.<sup>27</sup> Chez les femmes afro-américaines âgées de 18-24 ans qui avaient été victimes d'abus sexuels au cours de l'année précédente, la probabilité d'obtenir un résultat de test positif pour une infection incidente par un PVH à haut risque était 4,5 fois plus élevée que chez les participantes n'ayant pas de tels antécédents ( $P < 0,007$ ).<sup>28</sup>

### Cancer du col de l'utérus associé aux PVH chez la femme

On estime qu'à l'échelle mondiale, 91% des cancers liés aux PVH chez les femmes en 2018 étaient des cancers du col de l'utérus.<sup>29</sup> Le cancer du col de l'utérus était la quatrième cause de cancer et de décès par cancer chez les femmes en 2020, avec environ 604 000 nouveaux cas et plus de 340 000 décès (soit 8% de tous les décès féminins dus au cancer).<sup>30</sup> Le PVH16 et le PVH18 sont responsables, à eux deux, de 71% des cas de cancer du col dans le monde.<sup>31</sup> La contribution des autres types de PVH au cancer du col est de 6% pour le PVH45, de 4% pour le PVH31, de 4% pour le PVH33, de 3% pour le PVH52 et de 2%

<sup>23</sup> Farahmand M et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(6):e2219.

<sup>24</sup> Marra E et al. Type-specific anal human papillomavirus prevalence among men, according to sexual preference and HIV status: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2019;219(4):590-598.

<sup>25</sup> Wei F et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV.* 2021;8(9):e531-e543.

<sup>26</sup> Unger E et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics.* 2011;128(3):e658-65.

<sup>27</sup> Awasthi S et al. Anogenital warts and relationship to child sexual abuse: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(4):842-850

<sup>28</sup> Wingood G et al. Association of sexual abuse with incident high-risk human papillomavirus infection among young African-American women. *Sex Transm Dis.* 2009; 36(12): 784-786.

<sup>29</sup> de Martel C et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e180-e190.

<sup>30</sup> Sung H et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.

<sup>31</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>23</sup> Farahmand M et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(6):e2219.

<sup>24</sup> Marra E et al. Type-specific anal human papillomavirus prevalence among men, according to sexual preference and HIV status: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2019;219(4):590-598.

<sup>25</sup> Wei F et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV.* 2021;8(9):e531-e543.

<sup>26</sup> Unger E et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics.* 2011;128(3):e658-65.

<sup>27</sup> Awasthi S et al. Anogenital warts and relationship to child sexual abuse: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(4):842-850

<sup>28</sup> Wingood G et al. Association of sexual abuse with incident high-risk human papillomavirus infection among young African-American women. *Sex Transm Dis.* 2009; 36(12): 784-786.

<sup>29</sup> de Martel C et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e180-e190.

<sup>30</sup> Sung H et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.

<sup>31</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.

imately 90% of the squamous-cell carcinomas that are positive for HPV DNA.<sup>32</sup>

The large majority of cervical cancer cases in 2020 (88%) occurred in LMICs, where they account for 17% of all cancers in women, compared with only 2% in high-income countries (HICs). In sub-Saharan Africa, the region with the highest rates of young WLWH, approximately 20% of cervical cancer cases occur in WLWH. HPV infection is more likely to persist and to progress to cancer in WLWH.<sup>33</sup> Mortality rates vary 50-fold between countries, ranging from <2 per 100 000 women in some HICs to >40 per 100 000 in some countries of sub-Saharan Africa.<sup>34</sup>

### Other HPV-associated disease in men and women

HPV infection with high-risk HPV types is also the cause of a proportion of cancers of the anus, vulva and vagina, penis, head and neck, especially the oropharynx. HPV types 16 and 18 are associated with 85% of HPV-related head and neck cancers and 87% of all anal cancers – the second and third most frequent HPV-related cancers with, respectively, 52 000 and 29 000 estimated cases in 2018.<sup>29</sup>

Anogenital HPV infection can also result in benign skin and mucosal tumours, including anogenital warts, in men and women. While a wide variety of HPV types can cause anogenital warts, and many warts contain multiple HPV types, studies suggest that types 6 and 11 account for up to 90% of all cases.<sup>35</sup> In a systematic review of global estimates, the overall reported annual incidence (in men and women combined) of anogenital warts (including new and recurrent cases) 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>35</sup>

### Disease

HPV infection is spread through contact with infected genital skin, mucous membranes or bodily fluids, and can be transmitted through sexual intercourse, including oral sex. Most HPV infections (70–90%) are asymptomatic and resolve spontaneously within 1–2 years. Persistent infection with high-risk types may progress to precancerous lesions which, if not detected and

pour le PVH58. Ensemble, ces 7 types de PVH sont responsables d'environ 90% des carcinomes épidermoïdes pour lesquels les tests de détection de l'ADN du PVH sont positifs.<sup>32</sup>

La grande majorité (88%) des cas de cancer du col de l'utérus enregistrés en 2020 sont survenus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où ils représentent 17% de tous les cancers féminins, contre seulement 2% dans les pays à revenu élevé. En Afrique subsaharienne, la région qui compte la plus forte proportion de jeunes femmes vivant avec le VIH, environ 20% des cas de cancer du col de l'utérus concernent des femmes vivant avec le VIH. L'infection à PVH est plus susceptible de persister et d'évoluer vers un cancer chez les femmes vivant avec le VIH.<sup>33</sup> Le taux de mortalité varie d'un facteur pouvant aller jusqu'à 50 entre les pays, allant de <2 décès pour 100 000 femmes dans certains pays à revenu élevé à >40 pour 100 000 dans certains pays d'Afrique sub-saharienne.<sup>34</sup>

### Autres maladies associées aux PVH chez l'homme et la femme

L'infection par des types de PVH à haut risque est également à l'origine d'un certain nombre de cancers de l'anus, de la vulve, du vagin, du pénis, de la tête et du cou, en particulier de l'oropharynx. 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% de tous les cancers de l'anus. Ces 2 types de cancers sont au deuxième et au troisième rang des cancers les plus fréquents dus aux PVH, avec un nombre de cas estimé respectivement à 52 000 et 29 000 en 2018.<sup>29</sup>

Les infections à PVH de la zone anogénitale peuvent également entraîner des tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses, y compris des condylomes anogénitaux, chez les individus des deux sexes. Bien que des PVH de types très divers puissent provoquer des condylomes anogénitaux et que de nombreux condylomes contiennent plusieurs types de PVH, les études semblent indiquer que jusqu'à 90% des cas sont imputables aux types 6 et 11.<sup>35</sup> Dans une revue systématique des estimations mondiales, 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 annuelle médiane des nouveaux condylomes anogénitaux était estimée à 137 pour 100 000 chez les hommes et à 121 pour 100 000 chez les femmes. Le taux de prévalence variait entre 0,15% et 0,18% dans la population générale.<sup>35</sup>

### Maladies

L'infection à PVH se propage par contact avec la peau de la région génitale, les muqueuses ou les liquides biologiques d'une personne infectée et peut 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 1–2 ans. Une infection persistante par un type à haut risque peut aboutir à des lésions précancé-

<sup>32</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. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732–41.

<sup>33</sup> Khalil IA et al. Age-specific burden of cervical cancer associated with HIV: a global analysis with a focus on sub-Saharan Africa. *Int J Cancer*. 2022;150(5):761–772.

<sup>34</sup> Ferlay J et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer (<https://gco.iarc.fr/today>, accessed August 2022).

<sup>35</sup> Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:39.

<sup>32</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. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732–41.

<sup>33</sup> Khalil IA et al. Age-specific burden of cervical cancer associated with HIV: a global analysis with a focus on sub-Saharan Africa. *Int J Cancer*. 2022;150(5):761–772.

<sup>34</sup> Ferlay J et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en août 2022).

<sup>35</sup> Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:39.

treated appropriately, can progress to invasive carcinoma at the site of infection. Persistent HPV infection, defined by the presence of type-specific HPV DNA on repeated clinical biological samples over a period of time (usually 6 months)<sup>36</sup> is a necessary precursor to cervical cancer.<sup>10</sup>

### Cervical cancer

About 5–10% of all infected women develop persistent infection, which in the cervical site may progress within months or years to premalignant glandular or squamous intraepithelial lesions, classified histopathologically as CIN, and to cancer. Most low grade (1 and 2) CIN lesions regress spontaneously.

The interval between the acquisition of HPV infection and progression to invasive carcinoma is usually 15–20 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 and progression time shorter in persons who are immunocompromised, HIV-infected, or receiving immunosuppressive therapy); co-infection with other sexually transmitted infections (STIs) (herpesvirus, chlamydia and gonococcal infections); parity; young age at first pregnancy; current or recent use of hormonal contraceptives; tobacco smoking.<sup>10</sup> The risk of WLWH developing cervical cancer is estimated to be 6-fold higher than that for women without HIV infection.<sup>37, 38</sup>

### Other cancers and diseases

HPV infection is also implicated in nearly all squamous cell carcinomas of the anus and a variable proportion of cancers of the vulva (15–48%, depending on age), vagina (78%), penis (53%), oropharynx (13–60%, depending on geographical region) and oral cavity and larynx (< 5%). In all these sites, HPV16 is the predominant type.<sup>29</sup> HPV infection with low-risk types causes anogenital warts (also known as condylomata acuminata or venereal warts) in females and males. Anogenital warts can be difficult to treat and, in rare cases, can become malignant.<sup>35</sup>

HPV6, HPV11 and other types can also cause a rare condition (incidence <4 cases per 100 000 persons) 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 two forms: juvenile onset RRP, caused by vertical transmission of HPV from mother to a susceptible child perinatally, which usually presents in

reuses qui, si elles ne sont pas détectées et traitées correctement, sont susceptibles d'évoluer vers un carcinome invasif au niveau du site d'infection. Une infection à PVH persistante, définie par la présence d'ADN d'un PVH de type spécifique dans des échantillons cliniques biologiques prélevés à plusieurs reprises au cours d'une période donnée (habituellement 6 mois),<sup>36</sup> constitue un précurseur nécessaire du cancer du col de l'utérus.<sup>10</sup>

### Cancer du col de l'utérus

L'infection devient persistante chez environ 5-10% des femmes infectées. Au niveau du col de l'utérus, une infection persistante peut évoluer en quelques mois ou en quelques années vers des lésions intraépithéliales épidermoïdes ou glandulaires pré-malignes, classées sur le plan histopathologique comme des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN), et vers un cancer. La plupart des lésions de CIN de faible grade (1 et 2) régressent spontanément.

L'intervalle entre l'acquisition de l'infection à PVH et la transformation en carcinome invasif est habituellement de 15-20 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 et évolution plus rapide chez les personnes immunodéprimées, infectées par le VIH ou sous traitement immunosuppresseur); la co-infection par d'autres infections sexuellement transmissibles (infections à herpèsvirus, à chlamydia ou à gonocoque); la parité de la femme; le jeune âge à la première grossesse; la prise actuelle ou récente de contraceptifs hormonaux; et le tabagisme.<sup>10</sup> On estime que les femmes vivant avec le VIH ont un risque 6 fois plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus que les femmes non infectées par le VIH.<sup>37, 38</sup>

### Autres cancers et maladies

L'infection à PVH est également mise en cause dans presque tous les carcinomes épidermoïdes de l'anus et dans une proportion variable de cancers de la vulve (15-48%, selon l'âge), du vagin (78%), du pénis (53%), de l'oropharynx (13-60%, selon la région géographique) et de la cavité buccale et du larynx (<5%). Sur tous ces sites, le PVH16 est le type prédominant.<sup>29</sup> L'infection par des PVH à faible risque provoque des condylomes anogénitaux (également appelés condylomes acuminés ou verrues vénériennes), tant chez la femme que chez l'homme. Les condylomes anogénitaux sont difficiles à traiter et peuvent, dans de rares cas, évoluer vers une forme maligne.<sup>35</sup>

Le PVH6, le PVH11 et d'autres types de PVH peuvent également entraîner une maladie rare (incidence <4 cas pour 100 000 personnes) 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

<sup>36</sup> Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. WHO Technical Report Series, No.999, Annex 4. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-hpv-like-particle-vaccines-annex-4-trs-no-999>, accessed August 2022).

<sup>37</sup> Denny LA et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

<sup>36</sup> Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. WHO Technical Report Series, No.999, Annex 4. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2016 (<https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-hpv-like-particle-vaccines-annex-4-trs-no-999>, consulté en août 2022).

<sup>37</sup> Denny LA et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

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>39</sup> RRP causes significant morbidity, which may require surgical intervention, and in rare cases can be fatal as lesions become malignant.

### Immune response after HPV infection

HPV infections are restricted to the epithelial layer of the mucosa and do not induce a vigorous immune response.<sup>40</sup> The median time from HPV infection to seroconversion is approximately 8–12 months, although immunological response varies by individual, HPV type and duration of infection. After natural infection, 70–80% of women seroconvert; their antibody responses are typically slow to develop and of low titre and avidity. In men there is less response to natural HPV infection; few men seroconvert and any antibodies produced may not be protective.<sup>41</sup>

The available data on whether immunity to natural infection with HPV induces protection against reinfection are equivocal. In most cases, those who develop lesions mount an effective cell-mediated immune (CMI) response and the lesions regress.<sup>42</sup> Failure to develop such a response results in persistent infection and, in the case of the high-risk HPVs, an increased probability of progression to CIN 2+.<sup>43</sup>

### Diagnosis of cervical HPV infection/disease

Cervical HPV infection can be detected through an HPV nucleic acids amplification test (NAAT) (DNA or mRNA) performed on cervical or vaginal samples. HPV-induced changes in the cervical epithelium can be detected by microscopic examination of exfoliated cells, known as the Papanicolaou (Pap) cytology test. HPV NAATs, cervical cytology and visual inspection with acetic acid are used to identify women who have, or are at risk of, cervical precancerous lesions and early invasive cancer. WHO recommends the use of validated HPV DNA NAATs on self-collected vaginal or provider-collected cervical samples in a screen-and-treat approach, or in a screen, triage and treat approach, starting at the age of 30 years and repeated at 5–10-year intervals (25 years

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>39</sup> La PRR entraîne une morbidité importante, qui peut nécessiter une intervention chirurgicale. Dans de rares cas, elle peut être mortelle lorsque les lésions deviennent malignes.

### Réponse immunitaire après une infection à PVH

Les infections à PVH se limitent à la couche épithéliale de la muqueuse et n'induisent pas de réponse immunitaire vigoureuse.<sup>40</sup> Le délai médian entre l'infection par un PVH et la séroconversion est d'environ 8-12 mois, bien que la réponse immunologique varie selon l'individu, le type de PVH et la durée de l'infection. Après une infection naturelle, 70-80% des femmes présentent une séroconversion; leur réponse en anticorps est généralement lente à se mettre en place, et les titres et l'avidité des anticorps produits sont faibles. Chez les hommes, la réponse à l'infection naturelle par le PVH est moindre, la séroconversion est rare et les anticorps éventuellement produits ne sont pas toujours protecteurs.<sup>41</sup>

On ne dispose que de données équivoques pour déterminer si l'immunité induite par une infection à PVH naturelle confère une protection contre la réinfection. Dans la plupart des cas, les personnes chez lesquelles apparaissent des lésions produisent une réponse immunitaire à médiation cellulaire efficace et les lésions régressent.<sup>42</sup> En l'absence d'une telle réponse, l'infection devient persistante et, dans le cas d'un PVH à haut risque, la probabilité d'évolution vers une CIN 2+ augmente.<sup>43</sup>

### Diagnostic des infections/maladies à PVH du col utérin

L'infection à PVH du col utérin peut être détectée à l'aide d'un test d'amplification des acides nucléiques (ADN ou ARNm) du PVH dans des échantillons 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 cytologique de Papanicolaou (Pap). Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) du PVH, les examens cytologiques et l'inspection visuelle à l'acide acétique sont les moyens utilisés pour identifier les femmes qui présentent ou risquent de présenter des lésions précancéreuses du col de l'utérus ou un cancer invasif à un stade précoce. L'OMS recommande l'utilisation de TAAN validés de détection de l'ADN du PVH sur des échantillons vaginaux prélevés par la patiente elle-même ou sur des échantillons cervicaux prélevés

<sup>38</sup> Stelzle D et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e161-e169.

<sup>39</sup> Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(2):340-345.

<sup>40</sup> Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):215-222.

<sup>41</sup> Giuliano A et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Res*. 2015 Dec; 1: 109-115

<sup>42</sup> Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58-74.

<sup>43</sup> IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.

<sup>38</sup> Stelzle D et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e161-e169.

<sup>39</sup> Benedict JJ et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(2):340-345.

<sup>40</sup> Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):215-222.

<sup>41</sup> Giuliano A et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Res*. 2015 Dec; 1: 109-115

<sup>42</sup> Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58-74.

<sup>43</sup> IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.



and 3–5-year intervals for immunocompromised women).<sup>44, 45</sup>

### Treatment of cervical disease

Although there is no virus-specific treatment for HPV infection, screening and treatment of cervical precancerous lesions is highly successful in preventing cervical cancer. Cervical precancerous lesions can be treated by ablative methods, which include destruction of abnormal tissue by burning or freezing (thermal ablation or cryotherapy), or by excisional treatment by large-loop excision of the transformation zone (LLETZ) or cold knife conization (CKC) in women not eligible for ablative treatment.<sup>45</sup>

### Vaccines

The first vaccine for the prevention of HPV-related disease was licensed in 2006. Currently 6 prophylactic HPV vaccines are licensed. All are intended to be administered, if possible, before the onset of sexual activity, i.e. before exposure to HPV. All vaccines are prepared, using recombinant DNA and cell-culture technology, from the purified L1 structural protein, which self-assembles to form HPV type-specific empty shells, termed virus-like particles (VLPs). HPV vaccines do not contain live biological products or viral DNA and are therefore non-infectious. HPV vaccines use different expression systems, contain adjuvants and do not contain antibiotics or preservative agents.

All HPV vaccines contain VLPs against high-risk HPV types 16 and 18; the nonavalent vaccine also contains VLPs against high-risk HPV types 31, 33, 45, 52 and 58; and the quadrivalent and nonavalent vaccines contain VLPs to protect against anogenital warts causally related to HPV types 6 and 11.

All HPV vaccines are indicated for use in females aged 9 years or older, and are licensed for use up to 26 or 45 years of age. Some HPV vaccines are also licensed for use in males.<sup>46</sup> All HPV vaccines are indicated for the prevention of cervical premalignant lesions and cancers caused by high-risk HPV types, which vary by vaccine product. As per their product labels,<sup>46</sup> selected vaccines have indications against other HPV-related disease. HPV vaccines are available as a prefilled syringe or in single or 2-dose vials. To assist manufacturers and regulators, WHO developed recommendations to assure the quality, safety and efficacy of HPV vaccines,<sup>36</sup> stan-

par un prestataire de soins, dans le cadre d'une approche de dépistage et de traitement ou d'une approche de dépistage, de triage et de traitement, à partir de l'âge de 30 ans et à intervalles de 5-10 ans (pour les femmes immunodéprimées, à partir de 25 ans et à intervalles de 3-5 ans).<sup>44, 45</sup>

### Traitement des maladies du col de l'utérus

Bien qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre les infections à PVH, le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses du col de l'utérus sont d'une grande efficacité pour prévenir le cancer du col. Les lésions précancéreuses peuvent être traitées par des méthodes ablatives, consistant notamment à détruire les tissus anormaux par brûlure ou par application de froid (ablation thermique ou cryothérapie), ou par des méthodes excisionnelles, à savoir l'excision à l'anse large de la zone de transformation (LLETZ) ou la conisation à lame froide, chez les femmes ne remplissant pas les conditions pour bénéficier d'un traitement ablatif.<sup>45</sup>

### Vaccins

Le premier vaccin destiné à prévenir les maladies liées aux PVH a été homologué en 2006. À ce jour, 6 vaccins prophylactiques contre les PVH ont été homologués. Ils 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 vaccins sont tous préparés, à l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN et de culture cellulaire, à partir de protéines structurales L1 purifiées qui s'auto-assemblent pour former des enveloppes vides spécifiques au type de PVH ciblé, appelées pseudoparticules virales (PPV). Les vaccins anti-PVH ne contiennent pas de produit biologique vivant ou d'ADN viral, de sorte qu'ils ne sont pas infectieux. Les vaccins anti-PVH reposent sur des systèmes d'expression différents, ils contiennent des adjuvants et ne renferment aucun antibiotique ou agent conservateur.

Tous les vaccins anti-PVH contiennent des PPV contre les PVH à haut risque de types 16 et 18. Le vaccin nonavalent contient également des PPV contre les PVH à haut risque de types 31, 33, 45, 52 et 58. Les vaccins quadrivalents et le vaccin nonavalent contiennent par ailleurs des PPV destinés à protéger contre les condylomes anogénitaux causés par les PVH de types 6 et 11.

Tous les vaccins anti-PVH sont indiqués chez les filles âgées de 9 ans ou plus et sont homologués pour une utilisation jusqu'à l'âge de 26 ou 45 ans. Certains vaccins contre les PVH sont également homologués pour une utilisation chez les garçons.<sup>46</sup> Tous les vaccins anti-PVH sont indiqués pour la prévention des lésions cervicales prémalignes et des cancers dus à des types de PVH à haut risque, qui varient selon le produit vaccinal. Certains vaccins présentent des indications contre d'autres maladies liées aux PVH, tel qu'indiqué sur l'étiquetage des produits.<sup>46</sup> Les vaccins anti-PVH sont disponibles sous forme de seringues préremplies ou de flacons à dose unique ou à 2 doses. Pour faciliter la tâche des fabricants et des organismes

<sup>44</sup> Cervical cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 18. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2022 (<https://publications.iarc.fr/604>).

<sup>45</sup> WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021.

<sup>46</sup> List of prequalified vaccines. Geneva: World Health Organization ([https://extranet.who.int/gavi/PQ\\_Web/](https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/), accessed August 2022).

<sup>44</sup> Cervical cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 18. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2022 (<https://publications.iarc.fr/604>).

<sup>45</sup> WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2021.

<sup>46</sup> List of prequalified vaccines. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://extranet.who.int/gavi/PQ\\_Web/](https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/), consulté en août 2022).

dards for nucleic acid-based assays and type-specific standards for anti-HPV type 16/18 serum.

To date, 125 countries (64%) have introduced HPV vaccine in their national immunization programme for girls, and 47 countries (24%) also for boys.<sup>47</sup>

### Administration, manufacturers' schedules and storage

The vaccines should be administered intramuscularly in the deltoid region. The standard dose is 0.5 ml. The vaccination schedule, as stipulated by the manufacturers, mostly depends on the age of the recipient. Listed below is information based on the product labels.<sup>46</sup>

#### Bivalent HPV vaccines

*Cervarix* is licensed for girls and boys aged 9–14 years as a 2-dose schedule (5–13 months apart). If the recipient's age at the time of the first dose is  $\geq 15$  years, three doses should be given (at 0, 1–2.5 months and 5–12 months).

*Cecolin* is licensed for girls aged 9–14 years as a 2-dose schedule (6 months apart). From age 15, a 3-dose schedule is indicated (at 0, 1–2 months and 5–8 months).

*Walrinvax* is licensed for girls aged 9–14 years as a 2-dose schedule (6 months apart, with a minimum interval of 5 months). From age 15, a 3-dose schedule is indicated (at 0, 2–3 and 6–7 months).

#### Quadrivalent HPV vaccines

*Gardasil* is licensed for girls and boys aged 9–13 years as a 2-dose schedule (6 months apart). From age 14, a 3-dose schedule should be given (at 0, 1–2 and 4–6 months).

*Cervavax* is licensed for girls and boys aged 9–14 years, as a 2-dose schedule (6 months apart). From age 15, a 3-dose schedule should be given (at 0, 2 and 6 months).

#### Nonavalent HPV vaccine

*Gardasil9* is licensed for girls and boys aged 9–14 years as a 2-dose schedule (5–13 months apart). From age 15, a 3-dose schedule should be followed (at 0, 1–2 and 4–6 months).

#### Storage of HPV vaccines

All HPV vaccines should be maintained at 2–8 °C, not frozen and protected from light. They should be admin-

de réglementation, l'OMS a élaboré des recommandations pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins anti-PVH,<sup>36</sup> des normes applicables aux tests de détection des acides nucléiques et des étalons de sérum dirigés spécifiquement contre les PVH de types 16 et 18.

À ce jour, 125 pays (64%) ont introduit la vaccination anti-PVH dans leur calendrier de vaccination national pour les filles et 47 pays (24%) l'ont également fait pour les garçons.<sup>47</sup>

### Administration, conditions de conservation et schémas vaccinaux indiqués par les fabricants

Les vaccins doivent être administrés par voie intramusculaire dans la région du deltoïde. La dose standard est de 0,5 ml. Le schéma de vaccination indiqué par le fabricant dépend principalement de l'âge de la personne vaccinée. La section ci-dessous répertorie les informations figurant sur l'étiquetage des produits.<sup>46</sup>

#### Vaccins anti-PVH bivalents

Le *Cervarix* est homologué pour une utilisation chez les filles et les garçons âgés de 9-14 ans selon un schéma d'administration à 2 doses (espacées de 5-13 mois). Si le sujet a  $\geq 15$  ans au moment de la première dose, il est préconisé d'administrer 3 doses (à 0, 1-2,5 mois et 5-12 mois).

Le *Cecolin* est homologué pour une utilisation chez les filles âgées de 9-14 ans selon un schéma d'administration à 2 doses (espacées de 6 mois). Chez les sujets de 15 ans ou plus, un schéma à 3 doses est indiqué (à 0, 1-2 mois et 5-8 mois).

Le *Walrinvax* est homologué pour une utilisation chez les filles âgées de 9-14 ans selon un schéma d'administration à 2 doses (espacées de 6 mois, avec un intervalle minimum de 5 mois). Chez les sujets de 15 ans ou plus, un schéma à 3 doses est indiqué (à 0, 2-3 mois et 6-7 mois).

#### Vaccins anti-PVH quadrivalents

Le *Gardasil* est homologué pour une utilisation chez les filles et les garçons âgés de 9-13 ans selon un schéma d'administration à 2 doses (espacées de 6 mois). Chez les sujets de 14 ans ou plus, il est préconisé d'appliquer un schéma à 3 doses (à 0, 1-2 mois et 4-6 mois).

Le *Cervavax* est homologué pour une utilisation chez les filles et les garçons âgés de 9-14 ans selon un schéma d'administration à 2 doses (espacées de 6 mois). Chez les sujets de 15 ans ou plus, il est préconisé d'appliquer un schéma à 3 doses (à 0, 2 et 6 mois).

#### Vaccin anti-PVH nonavalent

Le *Gardasil9* est homologué pour une utilisation chez les filles et les garçons âgés de 9-14 ans selon un schéma d'administration à 2 doses (espacées de 5-13 mois). Chez les sujets de 15 ans ou plus, il est préconisé d'appliquer un schéma à 3 doses (à 0, 1-2 mois et 4-6 mois).

#### Conservation des vaccins anti-PVH

Tous les vaccins anti-PVH doivent être conservés à une température de 2-8°C, sans congélation, et à l'abri de la lumière. Ils

<sup>47</sup> Introduction of HPV (human papillomavirus) vaccine. Geneva: World Health Organization ([https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=](https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=), accessed November 2022).

<sup>47</sup> Introduction of HPV (human papillomavirus) vaccine. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=](https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=), consulté en novembre 2022).

istered as soon as possible after being removed from the refrigerator. The shelf-life of HPV vaccines varies by product. Cervarix is stable and can be 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. Gardasil and Gardasil-9 are licensed to be stored for 3 days at temperatures from 8 °C to 42 °C (controlled temperature chain (CTC)) or for 4 days at temperatures from 8 °C to 40 °C.

### **Vaccine immunogenicity, efficacy and effectiveness**

HPV vaccines are highly immunogenic. The existing vaccines are delivered via the intramuscular route, resulting in rapid access to draining lymph nodes, and are adjuvanted to induce a proinflammatory milieu conducive to initiating a strong humoral response with robust memory. In clinical trials, a peak serum antibody titre was observed 4 weeks after the last dose; titres then declined over the subsequent 12–18 months before stabilizing. The serological response to vaccination is much stronger (1–4 logs higher) than the response after natural infection. Natural infections deliver virus via the mucosal route with limited inflammation. Vaccine-induced antibodies are thought to reach the site of infection by active IgG transudation in the female genital tract and exudation of interstitial antibodies at the sites of trauma in which infections initiate.

The avidity of the polyclonal antibody response is much higher after vaccination than after infection but does not increase appreciably after boosting. Data are limited but, in studies comparing one-, two- and 3-dose schedules, geometric mean avidity indices in the group given one or two doses were non-inferior to those in the 3-dose group; antibody concentration in the single-dose group was inferior.<sup>48</sup> The clinical significance of this is not yet known. The high efficacy of HPV vaccine seen in the clinical trials to date has precluded identification of a minimum protective antibody titre, and there is no known serological correlate of immunity. Particulate antigens, such as VLPs, can persist for years in lymph nodes<sup>49</sup> and may be the mechanism for the observed avidities after single-dose HPV vaccination.

HPV vaccines were originally licensed on the basis of their demonstrated clinical efficacy in preventing cervical precancer lesions in young adult women, and genital warts and anal neoplasia in men. The age extension to pre-adolescent and adolescent boys and girls, in whom efficacy trials were not deemed feasible (because of ethical considerations and the follow-up time from

doivent être administrés dès que possible après la sortie du réfrigérateur. La durée de conservation varie selon le produit. Le Cervarix est stable et peut être conservé hors 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 comprise entre 25°C et 37°C. Le Gardasil et le Gardasil-9 sont homologués pour une durée de conservation de 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 42°C (chaîne à température contrôlée) ou de 4 jours à des températures comprises entre 8°C et 40°C.

### **Immunogénicité, efficacité et performance des vaccins**

Les vaccins anti-PVH sont hautement immunogènes. Les vaccins existants sont administrés par voie intramusculaire, ce qui permet un accès rapide aux ganglions lymphatiques drainants, et sont adjuvants pour induire un milieu pro-inflammatoire propice au déclenchement d'une forte réponse humorale associée à une mémoire immunitaire robuste. Dans les essais cliniques, un pic des titres d'anticorps sériques a été observé 4 semaines après la dernière dose, suivi d'un déclin au cours des 12-18 mois suivants, puis d'une stabilisation. La réponse sérologique après la vaccination est beaucoup plus forte (supérieure de 1 à 4 unités logarithmiques) que la réponse à une infection naturelle. Dans les infections naturelles, le virus se transmet par voie muqueuse avec une réaction inflammatoire limitée. On pense que les anticorps induits par la vaccination atteignent le site de l'infection par transsudation active des IgG dans les voies génitales féminines et par exsudation interstitielle des anticorps au niveau des sites de traumatisme où débutent les infections.

L'avidité des anticorps polyclonaux produits par la réponse immunitaire est beaucoup plus élevée après la vaccination qu'après l'infection, mais n'augmente pas de façon significative après une vaccination de rappel. Même si les données à ce sujet sont limitées, des études comparant les schémas de vaccination à 1, 2 et 3 doses ont montré que la moyenne géométrique des indices d'avidité dans le groupe ayant reçu 1 ou 2 doses n'était pas inférieure à celle du groupe ayant reçu 3 doses; la concentration d'anticorps était plus faible dans le groupe ayant reçu une dose unique.<sup>48</sup> L'importance clinique de ces observations n'est pas encore connue. La grande efficacité des vaccins anti-PVH observée à ce jour dans les essais cliniques n'a pas permis de définir un titre d'anticorps protecteur minimal, et il n'existe aucun corrélat sérologique connu de l'immunité. Les antigènes particuliers, tels que les PPV, peuvent persister pendant des années dans les ganglions lymphatiques<sup>49</sup> et pourraient être à l'origine des avidités observées après une vaccination anti-PVH à dose unique.

Les vaccins anti-PVH ont initialement été homologués sur la base de leur efficacité clinique démontrée dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes femmes adultes, ainsi que des condylomes génitaux et de la néoplasie anale chez les hommes. L'extension de l'âge cible aux filles et aux garçons pré-adolescents et adolescents, chez lesquels on estimait que les essais d'efficacité n'étaient pas réalisables

<sup>48</sup> Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. Cochrane Response March 2022 ([https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf), accessed November 2022).

<sup>48</sup> Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. Cochrane Response March 2022 ([https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf), consulté en novembre 2022).

infection to development of detectable precancer lesions), was granted on the basis of immunobridging studies demonstrating that antibody responses in adolescents were non-inferior to those elicited in adults (as per WHO guidance sufficient for vaccine licensing).<sup>36</sup>

Vaccine-induced HPV genotype replacement is deemed unlikely, but it is still too early to preclude it.<sup>50</sup>

### (i) Multidose schedules

HPV vaccines were first licensed and marketed using a 3-dose vaccination schedule. However, a 2-dose schedule for young adolescents was subsequently approved, based on immunogenicity and effectiveness data.

Given in a 3-dose schedule, HPV vaccines are highly immunogenic, with the highest immune responses observed in girls aged 9–15 years.<sup>51</sup> In a trial of a 3-dose schedule of bivalent (Cecolin) vaccine among women aged 18–45 years, seropositivity at 66 months postvaccination was 100% (95% CI 97–100) for HPV16 and 98% (95% CI 94–100) for HPV18.<sup>46</sup> For the quadrivalent (Gardasil) vaccine, seropositivity rates at 14 years postvaccination in the total IgG Luminex immunoassay were 98% for HPV6, 98% for HPV11, 100% for HPV16 and 94% for HPV18.<sup>52</sup> Neutralizing antibodies against HPV16 and HPV18 were 6- and 12-fold higher, respectively, for the bivalent (Cervarix) vaccine than for the quadrivalent (Gardasil) vaccine between 5 and 12 years after girls were vaccinated at age 16–17 years.<sup>53</sup> After 60 months of follow-up, geometric mean titres (GMTs) were consistently higher in those who received the bivalent (Cervarix) vaccine across all age strata (18–45 years).<sup>54</sup> In quadrivalent (Gardasil) vaccine recipients, between 2 and 4 years and 5–7 years there was a 45% decline in median neutralizing antibody titres to HPV16 and a decline of 29% in antibody titres to HPV18. In bivalent (Cervarix) vaccine recipients, neutralizing antibodies to HPV16 and HPV18 were stable for up to 12 years after vaccination.<sup>53</sup> However, the clinical relevance of these findings remains unclear.

(en raison de considérations éthiques et de la durée de suivi nécessaire, depuis l'infection jusqu'à l'apparition de lésions précancéreuses décelables), a été autorisée sur la base d'études d'extrapolation de l'immunogénicité («immunobridging») qui ont démontré que les réponses en anticorps des adolescents n'étaient pas inférieures à celles induites chez les adultes (suffisantes pour l'homologation conformément aux orientations de l'OMS).<sup>36</sup>

Il est jugé peu probable que les vaccins entraînent un remplacement des génotypes de PVH, mais il est encore trop tôt pour exclure cette possibilité.<sup>50</sup>

### i) Schémas à plusieurs doses

Les vaccins contre les PVH ont initialement été homologués et commercialisés pour une administration selon un schéma à 3 doses. Cependant, le schéma à 2 doses a par la suite été approuvé pour les jeunes adolescents, sur la base des données d'immunogénicité et d'efficacité.

Administrés selon un schéma à 3 doses, les vaccins anti-PVH sont hautement immunogènes, les réponses immunitaires les plus fortes étant observées chez les filles âgées de 9-15 ans.<sup>51</sup> Dans un essai portant sur un schéma à 3 doses de vaccin bivalent (Cecolin) chez des femmes âgées de 18-45 ans, le taux de séropositivité 66 mois après la vaccination était de 100% (IC à 95%: [97;100]) pour le PVH16 et de 98% (IC à 95%: [94;100]) pour le PVH18.<sup>46</sup> Pour le vaccin quadrivalent (Gardasil), les taux de séropositivité 14 ans après la vaccination, mesurés à l'aide de la méthode Luminex de détection des IgG totales, étaient de 98% pour le PVH6, 98% pour le PVH11, 100% pour le PVH16 et 94% pour le PVH18.<sup>52</sup> Entre 5 et 12 ans après la vaccination de filles âgées de 16-17 ans, les titres d'anticorps neutralisants contre le PVH16 et le PVH18 obtenus avec le vaccin bivalent (Cervarix) étaient supérieurs d'un facteur 6 et 12, respectivement, à ceux du vaccin quadrivalent (Gardasil).<sup>53</sup> Après 60 mois de suivi, la moyenne géométrique des titres d'anticorps demeurait systématiquement plus élevée chez les personnes ayant reçu le vaccin bivalent (Cervarix), dans toutes les tranches d'âge (18-45 ans).<sup>54</sup> Chez les personnes ayant reçu le vaccin quadrivalent (Gardasil), entre 2 et 4 ans et entre 5 et 7 ans, on a observé une baisse de 45% des titres médians d'anticorps neutralisants contre le PVH16 et un recul de 29% des titres d'anticorps contre le PVH18. Chez les personnes ayant reçu le vaccin bivalent (Cervarix), les anticorps neutralisants dirigés contre le PVH16 et le PVH18 sont restés stables jusqu'à 12 ans après la vaccination.<sup>53</sup> Cependant, la pertinence clinique de ces résultats reste incertaine.

<sup>49</sup> Tew JG, Phipps RP, Mandel TE. The maintenance and regulation of the humoral immune response: persisting antigen and the role of follicular antigen-binding dendritic cells as accessory cells. *Immunol Rev.* 1980;53:175-201.

<sup>50</sup> Man I. Human papillomavirus genotype replacement: still too early to tell? *Journal of Infectious Diseases.* 2021; 224(3): 481–491.

<sup>51</sup> Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F123-38.

<sup>52</sup> Kjaer SK et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020;23: 100401.

<sup>53</sup> Mariz FC et al. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Infectious Diseases.* 2021;21(10):1458-1468.

<sup>54</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; 10(12): 3435–3445.

<sup>49</sup> Tew JG et al. The maintenance and regulation of the humoral immune response: persisting antigen and the role of follicular antigen-binding dendritic cells as accessory cells. *Immunol Rev.* 1980;53:175-201.

<sup>50</sup> Man I. Human papillomavirus genotype replacement: still too early to tell? *Journal of Infectious Diseases.* 2021; 224(3): 481–491.

<sup>51</sup> Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F123-38.

<sup>52</sup> Kjaer SK et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020;23: 100401.

<sup>53</sup> Mariz FC et al. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Infectious Diseases.* 2021;21(10):1458-1468.

<sup>54</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; 10(12): 3435–3445.

Approval of the 2-dose schedule was based on demonstration of non-inferiority of the immune response when compared with young adult women in whom 3-dose efficacy has been proven (immunobridging).<sup>55, 56</sup> In studies<sup>57-60</sup> comparing immunogenicity outcomes, two doses in girls aged 9-14 years were non-inferior to, or resulted in higher GMTs than, 3 doses in young women aged 15-26 years, for all 9 HPV types measured except HPV45 (non-inferiority inconclusive). There was no significant difference between groups in seroconversion rates at 7 months for all 9 HPV types measured. Moreover, comparison of trial outcomes confirmed that females who had received fewer than three doses were protected against HPV16/18-related cervical precancer.<sup>61</sup>

High efficacy has been observed in an HPV-naïve population for all licensed vaccines in studies that used HPV disease endpoints.<sup>46, 61, 62</sup> A meta-analysis demonstrated that three doses of the bivalent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) vaccines offered significant protection against cervical adenocarcinoma in situ associated with HPV16 and HPV18 among young women (aged 15-26 years): 88% (95%CI 30-98%).<sup>61</sup> Trials among vaccine recipients not already infected with HPV showed high efficacy against high-grade cervical, vulvar and vaginal lesions: 98% (95%CI 93-100) for CIN2+ and 100% (95%CI 83-100) for vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia grade 2+ caused by the HPV types in the quadrivalent vaccine.<sup>63</sup> A recent review confirmed an efficacy of over 90% against vulvar and vaginal lesions.<sup>64</sup> In studies of bivalent (Cervarix) vaccine, high efficacy has been observed against infection and cervi-

Le schéma à 2 doses a été approuvé suite à la démonstration de la non-infériorité de la réponse immunitaire obtenue par rapport à celle des jeunes femmes adultes chez lesquelles l'efficacité du schéma à 3 doses était attestée (immunobridging).<sup>55, 56</sup> Dans des études<sup>57-60</sup> comparant les résultats d'immunogénicité, le schéma à 2 doses chez les filles âgées de 9-14 ans donnait des titres moyens géométriques non inférieurs, voire supérieurs, à ceux induits par le schéma à 3 doses chez les jeunes femmes âgées de 15-26 ans, pour les 9 types de PVH mesurés à l'exception du PVH45 (non-infériorité non concluante). Pour les 9 types de PVH mesurés, aucune différence notable du taux de séroconversion à 7 mois n'a été observée entre les groupes. De plus, la comparaison des résultats des essais a confirmé que les filles et les femmes ayant reçu moins de 3 doses étaient protégées contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux PVH16/18.<sup>61</sup>

Dans des études dont les critères de jugement portaient sur les maladies à PVH, on a observé une efficacité élevée de tous les vaccins homologués chez les sujets naïfs pour le PVH.<sup>46, 61, 62</sup> Une méta-analyse a démontré que 3 doses de vaccin bivalent (Cervarix) ou quadrivalent (Gardasil) conféraient une protection significative contre l'adénocarcinome cervical in situ associé au PVH16 et au PVH18 chez les jeunes femmes (âgées de 15-26 ans), avec une efficacité de 88% (IC à 95%: [30;98]).<sup>61</sup> Des essais menés chez des personnes vaccinées ne présentant pas d'infection à PVH préalable ont mis en évidence une efficacité élevée des vaccins contre les lésions cervicales, vulvaires et vaginales de haut grade: 98% (IC à 95%: [93;100]) contre les CIN2+ et 100% (IC à 95%: [83;100]) contre les néoplasies intraépithéliales vulvaires et vaginales de grade 2+ dues aux types de PVH contenus dans le vaccin quadrivalent.<sup>63</sup> Une revue récente a confirmé que l'efficacité contre les lésions vulvaires et vaginales était supérieure à 90%.<sup>64</sup> Dans des études portant sur le vaccin biva-

<sup>55</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.

<sup>56</sup> Grading of scientific evidence. Table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-grad-immunogenicity-2vs3-immunocompetent.pdf?sfvrsn=63892fdb\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-grad-immunogenicity-2vs3-immunocompetent.pdf?sfvrsn=63892fdb_2), accessed August 2022).

<sup>57</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>58</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):20-9.

<sup>59</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;316(22):2411-2421.

<sup>60</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;214(4):525-36.

<sup>61</sup> Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: CD009069.

<sup>62</sup> Qiao YL et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine: an interim analysis of a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112:145-153.

<sup>63</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>64</sup> Xu L et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18(1): 1157-66.

<sup>55</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. Genève: Organisation mondiale de la santé, 2014: Annex 1.

<sup>56</sup> Grading of scientific evidence. Table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-grad-immunogenicity-2vs3-immunocompetent.pdf?sfvrsn=63892fdb\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-grad-immunogenicity-2vs3-immunocompetent.pdf?sfvrsn=63892fdb_2), consulté en août 2022).

<sup>57</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>58</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):20-9.

<sup>59</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;316(22):2411-2421.

<sup>60</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;214(4):525-36.

<sup>61</sup> Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: CD009069.

<sup>62</sup> Qiao YL et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine: an interim analysis of a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112:145-153.

<sup>63</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>64</sup> Xu L et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18(1): 1157-66.

cal lesions associated with HPV16 and HPV18.<sup>65, 66</sup> In one study, three doses of Cervarix had an efficacy of 65% (95% CI 53–74) against CIN2+ and 93% (95%CI 79–99) against CIN3+ in naive women, irrespective of HPV type.<sup>65</sup> In another study, efficacy against CIN2+ irrespective of type was 81% (95%CI 53–94) in HPV-naïve women.<sup>67</sup> In a systematic review of RCTs, involving 13 753 females aged 16–26 years, there was little to no difference in efficacy against outcomes caused by the types contained in the respective vaccines between quadrivalent (Gardasil) and nonavalent (Gardasil-9) HPV vaccines (OR 1.00, 95%CI 0.85–1.16).<sup>68</sup>

In studies comparing prevaccination and postvaccination periods, involving more than 60 million individuals in the general population, the prevalence of HPV16 and HPV18 decreased significantly, by 83% (RR 0.17, 95%CI 0.11–0.25) among girls aged 13–19 years and by 66% (RR 0.34, 95%CI 0.23–0.49) among women aged 20–24 years after 5–8 years of vaccination.<sup>69</sup> There is evidence of indirect protection of unvaccinated females through herd effects.<sup>70, 71</sup> In one population study, bivalent (Cervarix) vaccine was 86% effective (95%CI 75–92) against CIN3+ for women vaccinated at age 12–13 years and 51% effective (95%CI 28–66) for women vaccinated at age 17.<sup>72</sup> Using a nationwide demographic and health register to follow over 1 million females aged 10–30 years, after adjustment for age at follow-up, the risk of cervical cancer among participants who had received their first quadrivalent (Gardasil) vaccination before the age of 17 years was 88% lower than among unvaccinated participants (95%CI 66–100).<sup>73</sup> In an observational study using population-based cancer registry data for women up to age 30,<sup>74</sup> introduction of a national bivalent (Cervarix) HPV immunization programme resulted in

lent (Cervarix), un haut degré d'efficacité a été constaté contre les infections et les lésions cervicales associées au PVH16 et au PVH18.<sup>65, 66</sup> Dans une étude, l'efficacité de 3 doses de Cervarix était de 65% (IC à 95%: [53;74]) contre les CIN2+ et de 93% (IC à 95%: [79;99]) contre les CIN3+ chez les femmes naïves, indépendamment du type de PVH.<sup>65</sup> Dans une autre étude, l'efficacité contre les CIN2+, indépendamment du type PVH, s'élevait à 81% (IC à 95%: [53;94]) chez les femmes naïves.<sup>67</sup> Dans une revue systématique d'essais contrôlés randomisés portant sur 13 753 femmes âgées de 16-26 ans, on n'a observé que peu ou pas de différence entre les vaccins anti-PVH quadrivalent (Gardasil) et nonavalent (Gardasil-9) en termes d'efficacité contre les issues cliniques dues aux types contenus dans ces vaccins respectifs (odds ratio: 1,00, IC à 95%: [0,85;1,16]).<sup>68</sup>

Dans des études comparant les périodes prévaccination et postvaccination et portant sur plus de 60 millions de personnes dans la population générale, on a observé qu'après 5 à 8 ans de vaccination, la prévalence du PVH16 et du PVH18 avait considérablement régressé, diminuant de 83% (RR 0,17, IC à 95%: [0,11;0,25]) chez les filles âgées de 13-19 ans et de 66% (RR 0,34, IC à 95%: [0,23;0,49]) chez les femmes âgées de 20-24 ans.<sup>69</sup> Des données démontrent l'existence d'une protection indirecte des filles et des femmes non vaccinées grâce aux effets de l'immunisation collective.<sup>70, 71</sup> Dans une étude menée en population, le vaccin bivalent (Cervarix) avait une efficacité de 86% (IC à 95%: [75;92]) contre les CIN3+ chez les femmes qui avaient été vaccinées à l'âge de 12-13 ans et de 51% (IC à 95%: [28;66]) chez celles vaccinées à l'âge de 17 ans.<sup>72</sup> Un suivi de plus d'un million de femmes âgées de 10-30 ans, effectué à l'aide d'un registre démographique et sanitaire national, a révélé qu'après correction pour l'âge au moment du suivi, le risque de cancer du col de l'utérus chez les participantes ayant reçu leur premier vaccin quadrivalent (Gardasil) avant l'âge de 17 ans était inférieur de 88% à celui des participantes non vaccinées (IC à 95%: [66;100]).<sup>73</sup> Dans une étude d'observation utilisant les données issues de registres du cancer en population pour les femmes jusqu'à l'âge de 30 ans,<sup>74</sup> il a été constaté que

<sup>65</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>66</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>67</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>68</sup> Bergman H et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;11:CD013479.

<sup>69</sup> Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394:497–509.

<sup>70</sup> Rosenblum HG et al. Declines in prevalence of human papillomavirus vaccine-type infection among females after introduction of vaccine — United States, 2003–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:415–420.

<sup>71</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>72</sup> Palmer T et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:1161.

<sup>73</sup> Lei J et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:1340.

<sup>74</sup> Falcaro M et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021 398(10316): 2084–92.

<sup>65</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>66</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>67</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>68</sup> Bergman H et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;11:CD013479.

<sup>69</sup> Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394:497–509.

<sup>70</sup> Rosenblum HG et al. Declines in prevalence of human papillomavirus vaccine-type infection among females after introduction of vaccine — United States, 2003–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:415–420.

<sup>71</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>72</sup> Palmer T et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:1161.

<sup>73</sup> Lei J et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:1340.

<sup>74</sup> Falcaro M et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021 398(10316): 2084–92.

near-elimination of cervical cancer among women vaccinated at age 12–13 years.

The quadrivalent (Gardasil) and nonavalent (Gardasil-9) vaccines provide high-level protection against anogenital warts in men and women and anogenital precancerous lesions in susceptible men aged 16–26 years. In seronegative subjects who received the quadrivalent HPV vaccine, high seroconversion rates and high levels of antibodies against HPV6 and HPV11 VLPs were observed in females aged 9–45 years and in males aged 9–26 years.<sup>75</sup> Vaccine efficacy (VE) studies showed that, among HPV-naïve individuals, the quadrivalent vaccine confers almost 100% protection against anogenital warts associated with HPV6 and HPV11.<sup>76</sup> Among vaccinated young women regardless of their prior HPV exposure, efficacy against all anogenital warts was 62%.<sup>76</sup> In a number of countries, substantial decreases in cases of genital warts have occurred following the introduction of a national HPV immunization programme using quadrivalent vaccine, with reductions observed in unvaccinated young men in settings with female-only programmes, indicating herd protection.<sup>77, 78</sup>

A significant decrease in vaccine-type oral HPV infection has also been observed among recipients of HPV vaccines. A study of the bivalent (Cervarix) vaccine reported an estimated vaccine effectiveness of 93% against oral HPV16 and HPV18 infection approximately 4 years after first vaccination.<sup>79</sup>

## (ii) Single dose schedule

Data from immunogenicity trials, post-hoc analyses of efficacy trials, and post-licensure observational studies among females have demonstrated that a single dose of HPV vaccine is sufficient to elicit an immune response that provides similar protection as a multidose regimen against initial and persistent HPV infection. These data include results from a high quality RCT<sup>80</sup> in which 2250 sexually active 15–20 year-old females were randomized to receive either bivalent (Cervarix) or nonavalent (Gardasil-9) vaccine or to a control group.

L'introduction d'un programme national de vaccination bivalente contre les PVH (Cervarix) entraînait la quasi-élimination du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui avaient été vaccinées à l'âge de 12-13 ans.

Le vaccin quadrivalent (Gardasil) et le vaccin nonavalent (Gardasil-9) confèrent un haut niveau de protection contre les condylomes anogénitaux chez l'homme et chez la femme, ainsi que contre les lésions précancéreuses de la zone anogénitale chez les hommes sensibles de 16-26 ans. Parmi les personnes séronégatives ayant reçu le vaccin anti-PVH quadrivalent, on a observé des taux élevés de séroconversion et des titres élevés d'anticorps dirigés contre les PPV du PVH6 et du PVH11 chez les sujets féminins de 9-45 ans et chez les sujets masculins de 9-26 ans.<sup>75</sup> Des études d'efficacité vaccinale ont montré que chez les sujets naïfs pour les PVH, le vaccin quadrivalent confère une protection de près de 100% contre les condylomes anogénitaux associés au PVH6 et au PVH11.<sup>76</sup> Chez les jeunes femmes qui sont vaccinées indépendamment de leur exposition antérieure aux PVH, l'efficacité contre l'ensemble des condylomes anogénitaux se chiffrait à 62%.<sup>76</sup> De nombreux pays ont enregistré une baisse substantielle du nombre de cas de condylomes génitaux après 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 les pays où les programmes ciblent uniquement les femmes, ce qui témoigne d'un effet de protection collective.<sup>77, 78</sup>

Une baisse significative des infections orales par les PVH de type vaccinal a également été observée chez les personnes vaccinées. Dans une étude portant sur le vaccin bivalent (Cervarix), l'efficacité du vaccin contre l'infection orale à PVH16 et à PVH18 a été estimée à 93% environ 4 ans après la première vaccination.<sup>79</sup>

## ii) Schéma à dose unique

Les données provenant d'essais d'immunogénicité, d'analyses post-hoc des essais d'efficacité et d'études d'observation posthomologation chez les femmes ont démontré qu'une dose unique de vaccin anti-PVH est suffisante pour induire une réponse immunitaire qui offre une protection analogue à celle d'un schéma multidoses contre les infections initiales et persistantes à PVH. Parmi ces données figurent les résultats d'un essai contrôlé randomisé de haute qualité<sup>80</sup> dans lequel 2250 jeunes femmes sexuellement actives âgées de 15-20 ans ont été réparties de manière aléatoire entre un groupe recevant le vaccin

<sup>75</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>76</sup> Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-grad-protection-warts-immunocompetent.pdf?sfvrsn=cf166642\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-grad-protection-warts-immunocompetent.pdf?sfvrsn=cf166642_2), accessed August 2022).

<sup>77</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>78</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>79</sup> Herrero R 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>80</sup> Barnabas RV et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. Efficacy of single-dose human papillomavirus vaccination among young African women. *NEJM Evid*. 2022;1(5).

<sup>75</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>76</sup> Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-grad-protection-warts-immunocompetent.pdf?sfvrsn=cf166642\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-grad-protection-warts-immunocompetent.pdf?sfvrsn=cf166642_2), consulté en août 2022).

<sup>77</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>78</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>79</sup> Herrero R 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>80</sup> Barnabas RV et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. Efficacy of single-dose human papillomavirus vaccination among young African women. *NEJM Evid*. 2022;1(5).

At 18 months postvaccination, the efficacy of a single dose of HPV vaccine against incident persistent high-risk (HPV16/18) infection was 97.5% (95%CI 82–100) for the nonavalent vaccine and 97.5% (95%CI 82–100) for the bivalent vaccine. In a randomized open-label trial<sup>81</sup> (DoRIS), 930 females aged 9–14 years were randomized to receive 1, 2 or 3 doses of bivalent (Cervarix) or nonavalent (Gardasil-9) vaccine. At 24 months postvaccination, over 97.5% of participants in all dose groups for both vaccines were seropositive. Immunobridging showed that a single dose of HPV16/18 produced antibody responses that were non-inferior to those in studies where single-dose efficacy was observed.

Systematic reviews have shown seropositivity among subjects who received one dose to be non-inferior to that after 2 or more doses.<sup>48, 82</sup> Among women aged 18 years or younger at the first vaccine dose, the adjusted reductions in HPV infection prevalence were similar for three doses (92%; 95% CI 85–96), two doses (93%; 95%CI 53–99), and one dose (92%; 95%CI 46–99).<sup>83</sup> HPV16/18 infection was rare in all vaccine recipients, regardless of the number of doses received. However, titres were lower among those receiving one dose than in those receiving two or three doses.<sup>48</sup> Additional data are available from observational studies on partially vaccinated populations. Although findings are subject to information bias and confounding, most studies found very high rates of seropositivity for vaccine-type HPV genotypes, regardless of the number of doses received.<sup>48</sup> Data on outcomes of single-dose HPV vaccination among males are limited.

### Vaccination of immunocompromised and HIV-infected individuals

In a systematic review and meta-analysis of HPV vaccine outcomes among people living with HIV (PLWH), a high proportion seroconverted for the HPV vaccine types;<sup>84</sup> the proportions seropositive 28 weeks after receiving 3 doses of bivalent (Cervarix), quadrivalent (Gardasil) or nonavalent (Gardasil-9) vaccine were 99% (95% CI 95–100), 99% (98–100) and 100% (99–100) for HPV16 and 99% (96–100), 94% (91–96) and 100% (99–100) for HPV18, respectively. Seropositivity remained high among those who received 3 doses despite some declines

bivalent (Cervarix) ou nonavalent (Gardasil-9) et un groupe témoin. Mesurée 18 mois après l'administration d'une dose unique de vaccin anti-PVH, l'efficacité contre les infections incidentes persistantes par des PVH à haut risque (PVH16/18) était de 97,5% (IC à 95%: [82;100]) pour le vaccin nonavalent et de 97,5% (IC à 95%: [82;100]) pour le vaccin bivalent. Dans un essai ouvert randomisé<sup>81</sup> (DoRIS), 930 filles âgées de 9-14 ans ont été réparties aléatoirement entre des groupes recevant 1, 2 ou 3 doses de vaccin bivalent (Cervarix) ou nonavalent (Gardasil-9); 24 mois après la vaccination, plus de 97,5% des participantes de tous les groupes étaient séropositives, indépendamment du nombre de doses reçues ou du vaccin utilisé. Les études d'immunobridging ont montré qu'une dose unique de vaccin anti-PVH16/18 induisait des réponses en anticorps qui n'étaient pas inférieures à celles obtenues dans des études où l'efficacité d'une dose unique avait été observée.

Des revues systématiques ont montré que la séropositivité des sujets ayant reçu une seule dose n'était pas inférieure à celle observée après 2 doses ou plus.<sup>48, 82</sup> Chez les femmes âgées de 18 ans ou moins lors de l'administration de la première dose, la réduction ajustée de la prévalence des infections à PVH était comparable selon qu'elles avaient reçu trois doses (92%; IC à 95%: [85;96]), deux doses (93%; IC à 95%: [53;99]) ou une dose (92%; IC à 95%: [46;99]).<sup>83</sup> L'infection par des PVH de types 16 et 18 était rare chez toutes les personnes vaccinées, quel que soit le nombre de doses reçues. Cependant, les titres d'anticorps étaient plus faibles chez les sujets ayant reçu une dose que chez ceux ayant reçu deux ou trois doses.<sup>48</sup> Il existe des données supplémentaires provenant d'études d'observation menées auprès de populations partiellement vaccinées. Bien que les résultats soient sujets à des biais de mesure et des facteurs de confusion, la plupart des études ont mis en évidence des taux très élevés de séropositivité pour les génotypes de PVH contenus dans les vaccins, quel que soit le nombre de doses reçues.<sup>48</sup> On ne dispose que de données limitées sur les résultats de la vaccination anti-PVH à dose unique chez les hommes.

### Vaccination des personnes immunodéprimées et infectées par le VIH

Dans une revue systématique et une méta-analyse examinant les résultats de la vaccination anti-PVH chez les personnes vivant avec le VIH, il a été constaté qu'une forte proportion d'entre elles présentaient une séroconversion pour les types de PVH contenus dans les vaccins;<sup>84</sup> 28 semaines après l'administration de 3 doses de vaccin bivalent (Cervarix), quadrivalent (Gardasil) ou nonavalent (Gardasil-9), la proportion de personnes séropositives était respectivement de 99% (IC à 95%: [95;100]), 99% ([98;100]) et 100% ([99-100]) pour le PVH16 et de 99% ([96;100]), 94% ([91;96]) et 100% ([99;100]) pour le

<sup>81</sup> Watson-Jones D et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Summit*. 2022; 10(10): E1473-E1484.

<sup>82</sup> Whitworth HS et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38;6:1302-1314.

<sup>83</sup> Single Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium. Review of the current published evidence for single-dose HPV vaccination, 4th edition. PATH; 2022 (<https://www.path.org/resources/review-current-published-evidence-single-dose-hpv-vaccination/>; accessed August 2022).

<sup>84</sup> Staaedgaard L et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101585..

<sup>81</sup> Watson-Jones D et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Summit*. 2022; 10(10): E1473-E1484.

<sup>82</sup> Whitworth HS et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38;6:1302-1314.

<sup>83</sup> Single Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium. Review of the current published evidence for single-dose HPV vaccination, 4th edition. PATH; 2022 (<https://www.path.org/resources/review-current-published-evidence-single-dose-hpv-vaccination/>; consulté en août 2022).

<sup>84</sup> Staaedgaard L et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101585.



in antibody titres and lower seropositivity after 2–4 years, especially for HPV18, for the quadrivalent relative to the bivalent vaccine, and for HIV-positive compared with HIV-negative individuals. Evidence suggests that the seropositivity after vaccination declines over time, but lasts for at least 2–4 years. Evidence of vaccine efficacy against HPV infection and associated disease was inconclusive because of the low quality of the included studies.<sup>89</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>85, 86</sup> In WLWH, 3 doses of the bivalent (Cervarix) vaccine induced lower GMTs than in non-HIV-infected women; however, the rate of seroconversion was the same in both groups.<sup>87</sup> The bivalent (Cervarix) vaccine in a 3-dose schedule produces a similar seroconversion rate to HPV16 as the quadrivalent (Gardasil) vaccine, but results in higher GMTs and a higher rate of seroconversion to HPV18 in HIV-infected adults.<sup>88–90</sup>

There is modest evidence to suggest that antibody titres and seroconversion rates were lower among PLWH who had lower CD4 cell counts or who had detectable plasma HIV viral loads.<sup>84</sup>

No published data are available on immunogenicity or effectiveness of 1- or 2-dose schedules among PLWH. Preliminary results from a small ongoing trial of 17–18-year-old HIV-infected girls receiving a single dose of bivalent (Cervarix) vaccine indicated a similar effectiveness as in HIV-negative girls in preventing persistent HPV infections at 24 months postvaccination.<sup>91</sup>

## Cross-protection

All the licensed HPV vaccines provide high protection against HPV16 and HPV18. The nonavalent vaccine

PVH18. La séropositivité demeurait élevée chez les sujets ayant reçu 3 doses, bien qu'on ait observé un certain déclin des titres d'anticorps et de la séropositivité après 2–4 ans, en particulier pour le PVH18, avec le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent et chez les personnes positives pour le VIH par rapport aux personnes négatives pour le VIH. Les données existantes semblent indiquer que la séropositivité induite par la vaccination diminue avec le temps, mais persiste au moins 2–4 ans. Les données relatives à l'efficacité des vaccins contre l'infection à PVH et les maladies associées n'étaient pas concluantes en raison de la faible qualité des études prises en compte.<sup>89</sup> Chez les enfants infectés par le VIH, on a observé que la vaccination anti-PVH 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>85, 86</sup> Chez les femmes vivant avec le VIH, l'administration de 3 doses de vaccin bivalent (Cervarix) 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>87</sup> Le vaccin bivalent (Cervarix) administré selon un schéma à 3 doses produit un taux de séroconversion comparable à celui du vaccin quadrivalent contre le PVH16, mais induit des titres moyens géométriques et un taux de séroconversion plus élevés contre le PVH18 chez les adultes infectés par le VIH.<sup>88–90</sup>

Des données limitées semblent indiquer que les titres d'anticorps et les taux de séroconversion obtenus sont plus faibles chez les personnes vivant avec le VIH qui présentent une numération de cellules CD4+ plus faible ou une charge virale plasmatique du VIH détectable.<sup>84</sup>

Aucune donnée publiée n'est disponible concernant l'immunogénéicité ou l'efficacité des schémas à 1 ou 2 doses chez les personnes vivant avec le VIH. Les résultats préliminaires d'un essai de petite taille actuellement mené auprès de jeunes filles de 17–18 ans infectées par le VIH à qui une dose unique de vaccin bivalent (Cervarix) a été administrée indiquent que 24 mois après la vaccination, l'efficacité du vaccin contre les infections persistantes à PVH est comparable à celle observée chez les filles négatives pour le VIH.<sup>91</sup>

## Protection croisée

Tous les vaccins anti-PVH homologués confèrent une forte protection contre le PHV16 et le PVH18. Le vaccin nonavalent

<sup>85</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>86</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. *J Infect Dis*. 2012 Oct 15; 206(8): 1309–1318

<sup>87</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;31(48):5745–53.

<sup>88</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>89</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. *Vaccine*. 2016 Mar 18;34(13):1559–1565.

<sup>90</sup> WHO Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_Oct2016/10\\_session\\_HPV/Oct2016\\_session10\\_HPV\\_rct.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_HPV_rct.pdf), accessed August 2022.

<sup>91</sup> Machlek D et al. Impact of one and two human papillomavirus (HPV) vaccine doses on community-level HPV prevalence in South African adolescent girls: study protocol and rationale for a pragmatic before-after design. *BMJ Open*. 2022;12(2):e059968

<sup>85</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>86</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. *J Infect Dis*. 2012 Oct 15; 206(8): 1309–1318.

<sup>87</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;31(48):5745–53.

<sup>88</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>89</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. *Vaccine*. 2016 Mar 18;34(13):1559–1565.

<sup>90</sup> WHO Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_Oct2016/10\\_session\\_HPV/Oct2016\\_session10\\_HPV\\_rct.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_HPV_rct.pdf), consulté en août 2022.

<sup>91</sup> Machlek D et al. Impact of one and two human papillomavirus (HPV) vaccine doses on community-level HPV prevalence in South African adolescent girls: study protocol and rationale for a pragmatic before-after design. *BMJ Open*. 2022;12(2):e059968

provides direct protection against high-risk HPV types 31, 33, 45, 52 and 58.<sup>92</sup> Some bivalent and quadrivalent HPV vaccines provide partial cross-protection against these HPV types not included in the vaccine.

In a trial, cross-protection of the bivalent (Cervarix) vaccine against HPV31/33/45 and, to a lesser extent, HPV35 and HPV58 has been documented up to 11 years after vaccination, even with a single dose.<sup>93</sup> A systematic review concluded that cross-protection of the quadrivalent (Gardasil) vaccine was statistically significant for HPV31 only.<sup>94</sup>

More consistent and higher cross-protection against prevalent infection with types 31, 33 and 45 has been observed in countries that introduced the bivalent (Cervarix) vaccine than in those that use quadrivalent (Gardasil) vaccine.<sup>69,71</sup> In a head-to-head comparison of antibody responses over 12 years among Finnish recipients of bivalent (Cervarix) or quadrivalent (Gardasil) vaccine, seroprevalence to the HPV types 16, 31, 33, 52 and 58 were strongly correlated with the reported vaccine efficacy only in recipients of the bivalent vaccine.<sup>53</sup> A review concluded that, compared with the direct protection afforded against HPV types included in the vaccines, cross-protection against non-vaccine HPV types is inconsistent and wanes over time.<sup>94</sup>

The extent of any cross-protection against non-vaccine HPV types conferred by the newer bivalent and quadrivalent vaccines is not yet known, as is the case for the nonavalent vaccine. Some cross-protective efficacy against infection with types 31, 33 and 45 has been observed among recipients of Cecolin vaccine, but was not statistically significant.<sup>62</sup>

### Duration of protection

With a multidose schedule, antibody titres remain high for at least 12 years for the bivalent (Cervarix) vaccine<sup>53, 93, 95</sup> and quadrivalent (Gardasil) vaccine<sup>52</sup> and for at least 6 years for the more recently licensed nonavalent vaccine.<sup>96</sup> For the bivalent (Cervarix) vaccine, VE against HPV16 or 18 infection remained high during 11.3 years of follow-up and did not vary by dose group.<sup>93</sup> VE against prevalent HPV16 or 18 infection was 80% (95%CI 71–87) for three doses, 84% (95%CI 20–99) for two doses and 82% (95%CI 40–97) for a single dose.<sup>93</sup> HPV16 or 18 seropositivity did not decline between years 4 and 11, regardless of the number of doses given, although titres after one dose were statistically significantly lower than those after two or three doses.<sup>93</sup> In a post-hoc analysis of a randomized clinical trial compar-

offre également une protection directe contre les PVH à haut risque de types 31, 33, 45, 52 et 58.<sup>92</sup> Certains vaccins bivalents et quadrivalents confèrent une protection croisée partielle contre des types de PVH non contenus dans ces derniers.

Dans un essai, on a constaté que le vaccin bivalent (Cervarix) offrait une protection croisée contre les PVH de types 31/33/45 et, dans une moindre mesure, de types 35 et 58 jusqu'à 11 ans après la vaccination, même avec une dose unique.<sup>93</sup> Une revue systématique a conclu que le vaccin quadrivalent (Gardasil) n'offrait une protection croisée statistiquement significative que pour le PVH31.<sup>94</sup>

On a observé que la protection croisée contre les infections prévalentes dues aux types 31, 33 et 45 était plus uniforme et plus forte dans les pays qui ont introduit le vaccin bivalent (Cervarix) que dans ceux qui utilisent le vaccin quadrivalent (Gardasil).<sup>69, 71</sup> Dans une étude de comparaison directe des réponses en anticorps sur 12 ans chez des sujets finlandais ayant reçu le vaccin bivalent (Cervarix) ou quadrivalent (Gardasil), la séroprévalence contre les PVH de types 16, 31, 33, 52 et 58 était fortement corrélée à l'efficacité vaccinale déclarée uniquement chez les personnes ayant reçu le vaccin bivalent.<sup>53</sup> Une revue a conclu que, par rapport à la protection directe conférée contre les types de PVH contenus dans les vaccins, la protection croisée contre les types de PVH non vaccinaux est inégale et s'estompe avec le temps.<sup>94</sup>

On ne sait pas encore dans quelle mesure les nouveaux vaccins bivalents et quadrivalents offrent une protection croisée contre les types de PVH non vaccinaux. C'est également le cas pour le vaccin nonavalent. Chez les personnes ayant reçu le vaccin Cecolin, on a observé une certaine protection croisée contre les infections dues aux types 31, 33 et 45, mais elle n'était pas statistiquement significative.<sup>62</sup>

### Durée de la protection

Avec un schéma à plusieurs doses, les titres d'anticorps demeurent élevés pendant au moins 12 ans pour le vaccin bivalent (Cervarix)<sup>53, 93, 95</sup> et le vaccin quadrivalent (Gardasil)<sup>52</sup> et pendant au moins 6 ans pour le vaccin nonavalent homologué plus récemment.<sup>96</sup> Pour le vaccin bivalent (Cervarix), on a constaté que l'efficacité contre les infections à PVH16 ou à PVH18 restait élevée pendant 11,3 années de suivi et ne variait pas en fonction du nombre de doses reçues.<sup>93</sup> L'efficacité du vaccin contre les infections prévalentes à PVH16 ou à PVH18 était de 80% (IC à 95%: [71;87]) pour 3 doses, de 84% (IC à 95%: [20;99]) pour 2 doses et de 82% (IC à 95%: [40-97]) pour une dose unique.<sup>93</sup> Aucun déclin de la séropositivité au PVH16 ou au PVH18 n'a été observé entre la 4<sup>e</sup> et la 11<sup>e</sup> année, quel que soit le nombre de doses administrées; toutefois, les titres d'anticorps induits par une dose unique étaient statistiquement

<sup>92</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>93</sup> Kreimer AR et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(10):1038-1046.

<sup>94</sup> Brown DR et al. Systematic literature review of cross-protective effects of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine.* 2021; 39:2224-2236.

<sup>95</sup> Schwarz T et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1970-1979.

<sup>96</sup> Kjaer S et al. Long-term effectiveness of the 9-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:943–9.

<sup>92</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>93</sup> Kreimer AR et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(10):1038-1046.

<sup>94</sup> Brown DR et al. Systematic literature review of cross-protective effects of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine.* 2021; 39:2224-2236.

<sup>95</sup> Schwarz T et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1970-1979.

<sup>96</sup> Kjaer S et al. Long-term effectiveness of the 9-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:943–9.

ing a 3-dose regimen of bivalent vaccine (Cervarix) with an active control (hepatitis A vaccine) in women aged 18–25 years, VE estimates against HPV16/18 infections were similar for single dose and multidose regimens. HPV16/18 antibodies were shown to persist at levels several times above natural infection for up to 11 years in all subjects, including those who received a single dose. Continued protection against high-grade cervical, vaginal and vulvar neoplasia has been observed for at least 10 years following a 3-dose vaccination schedule among female trial participants.<sup>64, 65, 97</sup> In a post-hoc analysis of a large multicentre, prospective, cohort study<sup>98</sup> comparing 1-, 2- and 3-dose regimens of quadrivalent (Gardasil) vaccine in females aged 10–18 years, VE against HPV16/18 infections was high (>90%) for at least 10 years postvaccination for all schedules. With a 3-dose schedule of the quadrivalent (Gardasil) vaccine, no breakthrough cases of cervical or genital disease related to HPV types 6, 11, 16 or 18 were observed among vaccinated pre-adolescents and adolescents during 10 years of follow-up.<sup>99</sup> For the nonavalent vaccine, efficacy of a 3-dose schedule against cervical, vulvar and vaginal lesions has been demonstrated up to 6 years postvaccination.<sup>96</sup> Similarly, high levels of protection against anogenital HPV infection and vaccine type-associated disease have been demonstrated in males followed for 10 years after receiving 3 doses of quadrivalent (Gardasil) vaccine.<sup>100</sup>

There is no evidence to suggest that a booster dose several years after the primary HPV vaccination is needed. However, data continue to be evaluated.<sup>101</sup>

### Vaccine safety

Since licensure in 2006, over 500 million doses of HPV vaccines have been distributed. Post-licensure surveillance has detected no serious safety issues to date except rare reports of anaphylaxis. The safety of the HPV vaccine has been regularly reviewed by the Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) which

inférieurs à ceux obtenus après l'administration de 2 ou 3 doses.<sup>93</sup> Dans une analyse post-hoc d'un essai clinique randomisé comparant un schéma à 3 doses de vaccin bivalent (Cervarix) à un témoin actif (vaccin contre l'hépatite A) chez des femmes âgées de 18-25 ans, les estimations de l'efficacité vaccinale contre les infections à PVH16/18 étaient similaires pour les schémas à dose unique et les schémas multidoses. Il a été démontré que les anticorps contre les PVH16/18 persistaient à des niveaux plusieurs fois supérieurs à ceux résultant d'une infection naturelle pendant une période allant jusqu'à 11 ans chez tous les sujets, y compris ceux n'ayant reçu qu'une seule dose. Une protection durable contre les néoplasies cervicales, vaginales et vulvaires de haut grade a été observée pendant au moins 10 ans après un schéma vaccinal à 3 doses parmi les participantes à divers essais.<sup>64, 65, 97</sup> L'analyse post-hoc d'une vaste étude de cohorte multicentrique prospective<sup>98</sup> comparant les schémas à 1, 2 et 3 doses de vaccin quadrivalent (Gardasil) chez des filles âgées de 10-18 ans a montré que l'efficacité du vaccin contre les infections à PVH16/18 était élevée (>90%) pendant au moins 10 ans après la vaccination, indépendamment du schéma vaccinal. Avec le vaccin quadrivalent (Gardasil) administré selon un schéma à 3 doses, aucun cas postvaccinal de maladie cervicale ou génitale liée aux PVH de types 6, 11, 16 ou 18 n'a été observé au cours d'un suivi de 10 ans chez les préadolescents et les adolescents vaccinés.<sup>99</sup> Pour le vaccin nonavalent, l'efficacité du schéma à 3 doses contre les lésions cervicales, vulvaires et vaginales a été démontrée pour une période allant jusqu'à 6 ans après la vaccination.<sup>96</sup> De même, chez les sujets de sexe masculin suivis pendant 10 ans après l'administration de 3 doses de vaccin quadrivalent (Gardasil), on a constaté des niveaux élevés de protection contre les infections anogénitales à PVH et contre les maladies associées aux types de PVH contenus dans le vaccin.<sup>100</sup>

Rien n'indique à ce jour qu'il soit nécessaire d'administrer une dose de rappel plusieurs années après la primovaccination contre les PVH. Toutefois, les données à ce sujet continuent d'être évaluées.<sup>101</sup>

### Innocuité des vaccins

Depuis l'homologation en 2006, plus de 500 millions de doses de vaccin anti-PVH ont été distribuées. La surveillance posthomologation n'a relevé aucun problème de sécurité grave à ce jour, à l'exception de rares cas d'anaphylaxie. L'innocuité des vaccins anti-PVH fait l'objet d'examen réguliers par le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS), qui

<sup>97</sup> Kjaer S et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(3):339–345.

<sup>98</sup> Basu P et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncology*. 2021; 22(11):1518-1529.

<sup>99</sup> Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents – 10 years of follow-up. Presented at: Eurogin 2016; June 2016; Salzburg, Austria. (<https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/previous/EUROGIN-2016.pdf>, accessed August 2022).

<sup>100</sup> Goldstone SE et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):413-425.

<sup>101</sup> Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce_2), accessed August 2022).

<sup>97</sup> Kjaer S et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(3):339–345.

<sup>98</sup> Basu P et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncology*. 2021; 22(11):1518-1529.

<sup>99</sup> Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents – 10 years of follow-up. Presented at: Eurogin 2016; June 2016; Salzburg, Austria. (<https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/previous/EUROGIN-2016.pdf>, consulté en août 2022).

<sup>100</sup> Goldstone SE et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):413-425.

<sup>101</sup> Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce_2), consulté en août 2022).

has not identified any safety concerns. Data from all sources continue to be reassuring regarding the safety profile of HPV vaccines currently in global use.<sup>102, 103</sup>

### Local reactions

Overall local adverse events were reported in 39–87% of recipients of bivalent or quadrivalent HPV vaccine.<sup>104</sup> Among males and females of all ages receiving HPV vaccine, injection site reactions included pain (35–88%), redness (5–40%) and swelling (4–35%). Severe pain (spontaneous pain or pain that prevented normal activity) was reported by approximately 6% of vaccinees.<sup>105</sup> Bivalent (Cervarix) vaccine may result in more adverse events at the injection site than quadrivalent (Gardasil) vaccine (RR 1.26, 95%CI 1.19–1.33). Subjects who received nonavalent (Gardasil-9) vaccine were slightly more likely to report pain and swelling than those who received quadrivalent (Gardasil) vaccine (RR 1.06–1.39). Males reported fewer injection site adverse events.<sup>102</sup>

### Systemic reactions

Mild systemic adverse events possibly related to vaccination included headache, dizziness, myalgia, arthralgia and gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain). Systemic reactions were reported among 69%, 49% and 55% of recipients of bivalent (Cervarix, Cocolin) and quadrivalent (Gardasil) vaccines, respectively.<sup>104</sup> There is little or no difference in overall systemic adverse events between nonavalent (Gardasil-9) and quadrivalent (Gardasil) vaccines.<sup>104</sup> Post-marketing surveillance found 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. Immunization stress-related responses associated with HPV vaccine administration have been observed.<sup>106</sup>

In prelicensure trials, no serious adverse events attributable to the vaccine were recorded for either the

n'a identifié aucun problème de sécurité. Les données provenant de toutes les sources continuent d'être rassurantes quant au profil d'innocuité des vaccins anti-PVH actuellement utilisés dans le monde.<sup>102, 103</sup>

### Réactions locales

Globalement, 39-87% des personnes ayant reçu le vaccin anti-PVH bivalent ou quadrivalent ont signalé des manifestations indésirables locales.<sup>104</sup> Chez les sujets des deux sexes, tous âges confondus, ayant reçu le vaccin anti-PVH, les principales réactions au point d'injection étaient une douleur (35-88%), des rougeurs (5-40%) et un œdème (4-35%). Une douleur intense (spontanée ou empêchant une activité normale) a été signalée par environ 6% des individus vaccinés.<sup>105</sup> Il semblerait que le vaccin bivalent (Cervarix) puisse entraîner plus de réactions au point d'injection que le vaccin quadrivalent (Gardasil) (RR: 1,26, IC à 95%: [1,19;1,33]). Les personnes ayant reçu le vaccin nonavalent (Gardasil-9) étaient légèrement plus susceptibles de signaler une douleur et un œdème que celles ayant reçu le vaccin quadrivalent (Gardasil) (RR: 1,06-1,39). Un nombre moindre de réactions au point d'injection ont été signalées chez les sujets de sexe masculin.<sup>102</sup>

### Réactions systémiques

Parmi les manifestations indésirables systémiques bénignes potentiellement associées à la vaccination figurent les réactions suivantes: céphalées, vertiges, myalgie, arthralgie et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale). La proportion de personnes vaccinées chez lesquelles des réactions systémiques ont été signalées est de 69% pour le vaccin bivalent Cervarix, de 49% pour le vaccin bivalent Cocolin et de 55% pour le vaccin quadrivalent Gardasil.<sup>104</sup> Les manifestations indésirables systémiques observées avec le vaccin nonavalent (Gardasil-9) et le vaccin quadrivalent (Gardasil) étaient globalement semblables.<sup>104</sup> La surveillance postcommercialisation a indiqué que les réactions systémiques signalées étaient généralement bénignes et spontanément résolutes. Comme c'est le cas pour de nombreux vaccins, des cas de syncope postvaccinale ont été notifiés; moyennant une préparation appropriée, il est toutefois possible de limiter la fréquence de ces événements et d'éviter les complications associées. Des réactions liées au stress à l'égard de la vaccination ont été observées dans le cadre de la vaccination anti-PVH.<sup>106</sup>

Lors des essais préhomologation, aucune manifestation indésirable grave imputable au vaccin quadrivalent (Gardasil) ou

<sup>102</sup> Observed rate of vaccine reactions: human papilloma virus vaccine. Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet-1217.pdf?sfvrsn=15d7ba4\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet-1217.pdf?sfvrsn=15d7ba4_4&download=true), accessed August 2022).

<sup>103</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>, accessed August 2022).

<sup>104</sup> Henschke N et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022; 5.)

<sup>105</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>106</sup> Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515948>; accessed August 2022).

<sup>102</sup> Observed rate of vaccine reactions: human papilloma virus vaccine. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2017 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet-1217.pdf?sfvrsn=15d7ba4\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet-1217.pdf?sfvrsn=15d7ba4_4&download=true), consulté en août 2022).

<sup>103</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines. Genève: Organisation mondiale de la santé(<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>, consulté en août 2022).

<sup>104</sup> Henschke N et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022; 5.)

<sup>105</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>106</sup> Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. Genève: Organisation mondiale de la santé(<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515948>; consulté en août 2022).

quadrivalent (Gardasil) or bivalent (Cervarix) vaccine.<sup>107</sup> For the nonavalent vaccine, the rate of serious adverse events attributable to the vaccine was <0.1%.<sup>108</sup> A systematic review of studies on the safety of HPV vaccines found little to no difference among recipients of bivalent (Cervarix and Cocolin), quadrivalent (Gardasil) and nonavalent (Gardasil-9) vaccines with regard to serious adverse events or new-onset chronic disease, including new-onset autoimmune disease.<sup>104</sup>

Although there have been case reports of a range of new-onset chronic conditions occurring after 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, Bell's palsy, complex regional pain syndrome (CRPS) or postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS).<sup>109, 110</sup> Similarly, no association was found between HPV vaccination and infertility.<sup>111</sup>

### Younger children

Limited data exist on the safety of vaccinating children aged under 9 years. However, in an RCT of 2-dose bivalent (Cervarix) vaccination in girls aged 4–6 years, the vaccine had an acceptable safety profile as well as producing a high and sustained immunological response during 30 months of follow-up.<sup>112</sup>

### HIV-infected individuals

Data on the use of HPV vaccines in a 3-dose schedule in HIV-infected females,<sup>113, 114</sup> males<sup>115</sup> and children (aged 7–12 years)<sup>116</sup> are reassuring in terms of safety, with few serious adverse events.<sup>117</sup>

bivalent (Cervarix) n'a été recensée.<sup>107</sup> Pour le vaccin nonavalent, le taux de manifestations indésirables graves dues au vaccin était <0,1%.<sup>108</sup> Une revue systématique d'études portant sur l'innocuité des vaccins anti-PVH n'a révélé aucune différence significative entre les personnes ayant reçu le vaccin bivalent (Cervarix et Cocolin), quadrivalent (Gardasil) ou nonavalent (Gardasil-9) en ce qui concerne les manifestations indésirables graves ou l'apparition de nouvelles maladies chroniques, y compris de maladies auto-immunes.<sup>104</sup>

Bien que certains rapports aient fait état de cas d'affections chroniques, y compris de maladies auto-immunes, nouvellement apparues après la vaccination, une étude bien conduite de surveillance posthomologation 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, de paralysie de Bell, de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ou de syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP).<sup>109, 110</sup> De même, aucun lien n'a été constaté entre la vaccination anti-PVH et l'infertilité.<sup>111</sup>

### Enfants plus jeunes

On ne dispose que de données limitées sur l'innocuité de la vaccination anti-PVH chez les enfants de <9 ans. Cependant, dans un essai contrôlé randomisé portant sur l'administration de 2 doses de vaccin bivalent (Cervarix) chez des filles âgées de 4–6 ans, le vaccin présentait un profil d'innocuité satisfaisant et induisait une réponse immunologique forte et durable pendant une période de suivi de 30 mois.<sup>112</sup>

### Personnes infectées par le VIH

Les données disponibles concernant l'administration des vaccins anti-PVH selon un schéma à 3 doses chez les femmes,<sup>113, 114</sup> les hommes<sup>115</sup> et les enfants (âgés de 7–12 ans)<sup>116</sup> infectés par le VIH sont rassurantes en termes de sécurité, avec peu de manifestations indésirables graves.<sup>117</sup>

<sup>107</sup> Safety of HPV vaccination in adolescent girls. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hvp-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hvp-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2_2), accessed August 2022).

<sup>108</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>109</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;35(13):1729-1732.

<sup>110</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>111</sup> Human papilloma virus vaccines and infertility. *Weekly epidemiological record*. 2017;92(28):393-404.

<sup>112</sup> Lin L et al. Long-term immunogenicity and safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 vaccine in four- to six-year-old girls: three-year follow-up of a randomized phase III trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(10):1061-1067.

<sup>113</sup> Kojic EM et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):127-135.

<sup>114</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>115</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>116</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>117</sup> Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hvp-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hvp-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c_2), accessed August 2022).

<sup>107</sup> Safety of HPV vaccination in adolescent girls. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hvp-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hvp-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2_2), consulté en août 2022).

<sup>108</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>109</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;35(13):1729-1732.

<sup>110</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>111</sup> Human papilloma virus vaccines and infertility. *Weekly epidemiological record*. 2017;92(28):393-404.

<sup>112</sup> Lin L et al. Long-term immunogenicity and safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 vaccine in four- to six-year-old girls: three-year follow-up of a randomized phase III trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(10):1061-1067.

<sup>113</sup> Kojic EM et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):127-135.

<sup>114</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>115</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>116</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>117</sup> Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hvp-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hvp-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c_2), consulté en août 2022).

## Pregnancy and breastfeeding

HPV vaccines are not recommended for use in pregnant women. However, in 16 RCTs including more than 25 000 participants, no specific safety concerns were identified for the outcome of pregnancy, spontaneous abortion, miscarriage, stillbirths or fetal development.<sup>104, 118</sup> HPV vaccines given to lactating women do not affect the safety of breastfeeding for mothers or infants.

## Co-administration with other vaccines

As per licensing indications,<sup>46</sup> specific HPV vaccines may be administered concomitantly with other routine vaccines containing diphtheria (d), tetanus (T) and acellular pertussis (pa), with no clinically relevant interference with antibody response to any of the components of either vaccine. A systematic review of RCTs<sup>119</sup> concluded that the immune response was non-inferior when bivalent and quadrivalent HPV vaccines (Cervarix, Gardasil) were co-administered with any other vaccines, including meningococcal conjugate vaccine. There was also no significant increase in overall reactogenicity, including local and systemic adverse events, with co-administration. Data on co-administration with nonavalent vaccines are also available.<sup>120</sup> When co-administered with hepatitis B vaccine, GMTs of hepatitis b surface antibody were significantly lower, but the clinical relevance of this observation is not known.<sup>121</sup>

At the time of publication, no data were available on the co-administration with other antigens of the bivalent Cocolin and Walrinvax, or quadrivalent Cervavax vaccines.

## Interchangeability

Some data are available on the safety and immunogenicity of selected mixed schedules. When one dose of nonavalent (Gardasil-9) and one dose of bivalent vaccine (Cervarix) were compared with two doses of nonavalent vaccine, there was 100% seropositivity to all 9 HPV types included in the nonavalent vaccine and an increase in GMTs in all study groups after the second dose.<sup>122</sup>

## Cost-effectiveness

Global cost-effectiveness analysis suggests that vaccinating pre-adolescent girls is usually cost-effective for cervical cancer prevention, particularly in resource-

## Grossesse et allaitement

Les vaccins anti-PVH ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes. Cependant, dans le cadre de 16 essais contrôlés randomisés portant sur plus de 25 000 participantes, aucun problème spécifique de sécurité n'a été identifié concernant l'issue de la grossesse, les avortements spontanés, les fausses couches, les mortinaissances ou le développement fœtal.<sup>104, 118</sup> L'administration de vaccins anti-PVH aux femmes allaitantes ne compromet pas la sécurité de l'allaitement pour la mère ou le nourrisson.

## Coadministration avec d'autres vaccins

Conformément aux indications d'homologation,<sup>46</sup> certains vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps que le vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux acellulaire du programme de vaccination systématique, sans qu'il se produise d'interférence cliniquement significative avec la réponse en anticorps à l'une quelconque des composantes de ces vaccins. Une revue systématique d'essais contrôlés randomisés<sup>119</sup> a conclu à la non-infériorité de la réponse immunitaire lorsque les vaccins anti-PVH bivalents et quadrivalents (Cervarix, Gardasil) étaient administrés en même temps qu'un quelconque autre vaccin, y compris le vaccin antiméningococcique conjugué. La coadministration n'entraînait pas non plus de hausse significative de la réactogénicité globale, y compris des manifestations indésirables locales et systémiques. Des données sur la coadministration sont également disponibles pour les vaccins nonavalents.<sup>120</sup> Lorsque ces derniers sont administrés en même temps que le vaccin contre l'hépatite B, la moyenne géométrique des titres d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B était sensiblement plus faible, mais la pertinence clinique de cette observation est incertaine.<sup>121</sup>

Au moment de la publication du présent document, aucune donnée n'était disponible sur la coadministration des vaccins bivalents Cocolin et Walrinvax ou du vaccin quadrivalent Cervavax avec d'autres antigènes.

## Interchangeabilité

On dispose de quelques données sur l'innocuité et l'immunogénicité de certains schémas mixtes d'administration. Lorsqu'un schéma comportant 1 dose de vaccin nonavalent (Gardasil-9) et 1 dose de vaccin bivalent (Cervarix) a été comparé à un schéma à 2 doses de vaccin nonavalent, on a constaté une séropositivité de 100% pour les 9 types de PVH inclus dans le vaccin nonavalent et une augmentation de la moyenne géométrique des titres dans tous les groupes d'étude après la deuxième dose.<sup>122</sup>

## Rapport coût/efficacité

L'analyse mondiale du rapport coût/efficacité semble indiquer que la vaccination des filles préadolescentes offre généralement un bon rapport coût/efficacité pour la prévention du cancer du

<sup>118</sup> Scheller NM et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376:1223-33.

<sup>119</sup> Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine.* 2014;32(23):2670-2674.

<sup>120</sup> Schilling A et al. Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics.* 2015 Sep;136(3):e563-72.

<sup>121</sup> Gilca V et al. Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2014; 10(8):2438-2445.

<sup>122</sup> Gilca V et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine. A randomized clinical trial. *Vaccine.* 2018;36(46):7017-7024.

<sup>118</sup> Scheller NM et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376:1223-33.

<sup>119</sup> Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine.* 2014;32(23):2670-2674.

<sup>120</sup> Schilling A et al. Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics.* 2015 Sep;136(3):e563-72.

<sup>121</sup> Gilca V et al. Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2014; 10(8):2438-2445.

<sup>122</sup> Gilca V et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine. A randomized clinical trial. *Vaccine.* 2018;36(46):7017-7024.

constrained settings where screening and other cervical cancer prevention and control measures often have limited coverage.<sup>123, 124</sup> At current prices for the bivalent and quadrivalent vaccines, girls-only vaccination is cost-effective (compared with no vaccination) irrespective of the schedule or vaccine used, even when no cross-protection or herd protection is assumed. HPV vaccination is considered a “best buy” for noncommunicable disease prevention.<sup>125</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 little impact on non-cervical HPV-related outcomes. However, importantly, the magnitude of the incremental benefits of the nonavalent vaccine in preventing cervical cancer strongly depends on assumptions regarding the level and duration of cross-protection provided by bivalent and quadrivalent vaccines. While the nonavalent vaccine is projected to avert more cases of cervical cancer, bivalent and quadrivalent vaccines that confer high levels of cross-protection can prevent a considerable number of cases and would be considered high-value vaccines.<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 predicted that, under the assumption that a female-only 2-dose schedule has a duration of protection of 20 years or more, few additional cases will be prevented by adding a third dose. In high-income settings, under the assumption of 10–20 years’ protection, adding the third dose has been deemed not cost-effective.<sup>128</sup> Models using the evidence on the effectiveness of a 1-dose schedule on the primary target showed that under the assumption of at least 20 years’ protection, adding a second dose was not cost-effective.<sup>129</sup>

col de l’utérus, en particulier dans les milieux aux ressources limitées, où la couverture du dépistage et des autres mesures de lutte contre le cancer du col est souvent faible.<sup>123, 124</sup> Au prix actuel des vaccins bivalents et quadrivalents, la vaccination ciblant uniquement les filles présente un bon rapport coût/efficacité (par rapport à l’absence de vaccination), quel que soit le schéma ou le vaccin utilisé, même si l’on suppose qu’il n’y a pas de protection croisée ou de protection collective. La vaccination anti-PVH est considérée comme l’une des interventions les plus rentables en matière de prévention des maladies non transmissibles.<sup>125</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 anti-PVH reposant sur le vaccin nonavalent permettrait de réduire encore l’incidence des lésions cervicales précancéreuses et du cancer du col utérin, mais n’aurait qu’un impact 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 bivalents et quadrivalents. Les projections indiquent que le vaccin nonavalent permettrait d’éviter un plus grand nombre de cas de cancer du col de l’utérus, mais les vaccins bivalents et quadrivalents qui confèrent des niveaux élevés de protection croisée peuvent prévenir un nombre considérable de cas et seraient donc considérés comme des vaccins de grande valeur.<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 ont prédit qu’en supposant une durée de protection de  $\geq 20$  ans pour les schémas à 2 doses ciblant uniquement les filles, l’ajout d’une troisième dose ne préviendrait que peu de cas supplémentaires. Dans les pays à revenu élevé, dans l’hypothèse d’une durée de protection de 10–20 ans, il a été jugé que l’ajout d’une troisième dose ne serait pas efficace en termes de coût.<sup>128</sup> Des modèles utilisant les données existantes sur l’efficacité d’un schéma à dose unique sur la cible principale ont montré que dans l’hypothèse d’une durée de protection d’au moins 20 ans, l’ajout d’une deuxième dose ne présentait pas un bon rapport coût/efficacité.<sup>129</sup>

<sup>123</sup> Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Geneva: World Health Organization ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_Oct2016/10\\_session\\_HPV/Oct2016\\_session10\\_HPV\\_CEA-ICER.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_HPV_CEA-ICER.pdf), accessed August 2022).

<sup>124</sup> Abbas KM et al. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e536-e544.

<sup>125</sup> WHO NCD Best buys (Cervical cancer HPV vaccination). Updated Appendix 3 to the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/mnd/2022\\_discussion\\_paper\\_final.pdf?sfvrsn=78343686\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/mnd/2022_discussion_paper_final.pdf?sfvrsn=78343686_7), accessed August 2022).

<sup>126</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2), accessed August 2022).

<sup>127</sup> Burger EA et al. Choosing the optimal HPV vaccine: the health impact and economic value of the nonavalent and bivalent HPV vaccines in 48 Gavi-eligible countries. *Int J Cancer*. 2021;148(4):932–940.

<sup>128</sup> Jit M et al. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ*. 2015;350:g7584.

<sup>129</sup> Prem K et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. Submitted for publication. (Preprint: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251186v2>, accessed August 2022).

<sup>123</sup> Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_Oct2016/10\\_session\\_HPV/Oct2016\\_session10\\_HPV\\_CEA-ICER.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_HPV_CEA-ICER.pdf), consulté en août 2022).

<sup>124</sup> Abbas KM et al. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e536-e544.

<sup>125</sup> WHO NCD Best buys (Cervical cancer HPV vaccination). Updated Appendix 3 to the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/mnd/2022\\_discussion\\_paper\\_final.pdf?sfvrsn=78343686\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/mnd/2022_discussion_paper_final.pdf?sfvrsn=78343686_7), consulté en août 2022).

<sup>126</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2), consulté en août 2022).

<sup>127</sup> Burger EA et al. Choosing the optimal HPV vaccine: the health impact and economic value of the nonavalent and bivalent HPV vaccines in 48 Gavi-eligible countries. *Int J Cancer*. 2021;148(4):932–940.

<sup>128</sup> Jit M et al. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ*. 2015;350:g7584.

<sup>129</sup> Prem K et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. Submitted for publication. (Preprint: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251186v2>, consulté en août 2022).

Gender-neutral vaccination is less cost-effective than vaccination of girls only. 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). If vaccination coverage in girls is below 50%, vaccination of boys may be cost-effective in some settings, depending on the costs involved, the epidemiology of HPV-related disease outcomes considered, and programme issues.<sup>130</sup>

Vaccinating multiple age cohorts (MAC) is predicted to result in a substantially faster impact of vaccination compared with single age cohort vaccination. However, the impact of MAC vaccination could be reduced in countries where sexual activity starts at an early age.<sup>131</sup> The incremental cost-effectiveness decreases with age  $\geq 15$  years because proportionally more vaccinees will already have been infected. Analysis indicates that a 1-dose MAC strategy can save a comparable number of lives as a 2-dose MAC strategy, even at marginally lower assumed efficacy, and is more efficient as fewer doses are needed to prevent each case of cervical cancer.<sup>129</sup>

### WHO position

The priority purpose of HPV immunization is the prevention of cervical cancer, which accounts for 82% of all HPV-related cancers.<sup>29</sup> The 2020 WHO Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem<sup>4</sup> recommends that HPV vaccines should be included in all national immunization programmes and should reach 90% of all girls by age 15 by 2030. Prevention of cervical cancer is best achieved through the immunization of girls before they become sexually active. All currently licensed bivalent, quadrivalent and nonavalent HPV vaccines have excellent safety profiles and are highly efficacious, or have met immunobridging standards.<sup>36</sup>

### Integration of vaccination with other preventive measures

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, and information about screening, diagnosis and treatment of precancerous lesions, cancer and risk factors. Access to quality screening and treatment services should be improved. HPV vaccination is a primary prevention intervention and does not eliminate the need for screening later in life, since the existing vaccines do not

L'approche consistant à vacciner à la fois les filles et les garçons offre un moins bon rapport coût/efficacité que la vaccination ciblant uniquement les filles. Si la couverture de 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 bon rapport coût/efficacité dans certains contextes, selon les coûts encourus, l'épidémiologie des maladies liées aux PVH prises en compte et les considérations programmatiques.<sup>130</sup>

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 l'activité sexuelle commence à un âge précoce.<sup>131</sup> Le rapport coût/efficacité différentiel diminue pour la tranche d'âge  $\geq 15$  ans, car la proportion de filles déjà infectées au moment de la vaccination sera plus importante. Les analyses indiquent que la vaccination de plusieurs cohortes d'âge avec un schéma à 1 dose peut sauver un nombre comparable de vies qu'avec un schéma à 2 doses, même si l'on suppose une efficacité vaccinale théorique légèrement plus faible, et qu'il s'agit d'une stratégie plus efficace car elle nécessite moins de doses pour prévenir chaque cas de cancer du col de l'utérus.<sup>129</sup>

### Position de l'OMS

L'objectif prioritaire de la vaccination anti-PVH est de prévenir le cancer du col de l'utérus, qui représente 82% de tous les cancers liés aux PVH.<sup>29</sup> La Stratégie mondiale 2020 de l'OMS visant à accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique<sup>4</sup> recommande que les vaccins anti-PVH soient intégrés dans tous les programmes nationaux de vaccination et que 90% des filles soient vaccinées avant l'âge de 15 ans d'ici 2030. Le meilleur moyen de prévenir le cancer du col de l'utérus est de vacciner les jeunes filles avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives. Tous les vaccins bivalents, quadrivalents et nonavalents actuellement homologués contre les PVH présentent d'excellents profils d'innocuité et sont dotés d'une grande efficacité ou ont satisfait aux exigences d'immunobridging.<sup>36</sup>

### Intégration de la vaccination avec d'autres mesures préventives

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 dues 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 et sur la communication d'informations sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses, sur le cancer et sur les facteurs de risque. L'accès à des services de dépistage et de traitement de qualité doit être amélioré. La vaccination anti-PVH est une intervention de prévention primaire et n'élimine pas la nécessité de dépistages ultérieurs au cours de la

<sup>130</sup> Drolet M et al. Optimal human papillomavirus vaccination strategies to prevent cervical cancer in low-income and middle-income countries in the context of limited resources: a mathematical modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(11):1598-1610.

<sup>131</sup> Jit M et al. Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9–14-year-old girls against human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2018; 143: 317–23.

<sup>130</sup> Drolet M et al. Optimal human papillomavirus vaccination strategies to prevent cervical cancer in low-income and middle-income countries in the context of limited resources: a mathematical modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(11):1598-1610.

<sup>131</sup> Jit M et al. Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9–14-year-old girls against human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2018; 143: 317–23.



protect against all high-risk HPV types and will have limited impact on disease in unvaccinated women and those vaccinated at older ages. Opportunities should be identified to integrate HPV vaccination with other vaccine delivery or health interventions<sup>132</sup> targeting adolescents in school health programmes<sup>133</sup> or adolescent health services. However, the introduction of HPV vaccination should not be deferred because other relevant interventions cannot be implemented at the same time. It is not necessary to screen for HPV or HIV infection prior to HPV vaccination.

### Vaccination strategies

HPV vaccination can be introduced through a combination of delivery strategies, which could be based in health facilities or schools, or part of community outreach or campaigns.<sup>134</sup> Countries should use approaches that are (i) compatible with their delivery infrastructure and cold chain capacity, (ii) affordable and sustainable, and (iii) capable of achieving the highest possible coverage. Phased introductions should be only a short-term alternative where population size or resource constraints prevent nationwide implementation in a single calendar year.

The primary objective of HPV programmes is to achieve the highest possible population protection among girls by the time they reach 15 years of age; multiple opportunities should therefore be provided for girls to receive their HPV vaccine doses.

Catch-up vaccination of MACs of girls aged between 9 and 18 years at the time of introducing the HPV vaccine results in faster and greater population impact, as a result of increased direct and herd protection.<sup>135</sup> This approach is cost-effective, offers opportunities for economies of scale in delivery and makes programmes more resilient to any interruptions in vaccination.

### 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 before they become sexually active. HPV immunization programmes should prioritize high coverage from the time of introduction. Achieving over 80% coverage in girls also reduces the risk of HPV infection for boys.<sup>136</sup>

vie, car les vaccins existants ne protègent pas contre tous les types de PVH à haut risque et n'auront qu'un impact limité sur la maladie chez les femmes qui n'ont pas été vaccinées ou qui l'ont été à un âge plus avancé. Il convient de chercher des occasions d'intégrer la vaccination anti-PVH à d'autres prestations vaccinales ou interventions sanitaires<sup>132</sup> ciblant les adolescents dans le cadre des programmes de santé scolaire<sup>133</sup> ou des services de santé destinés aux adolescents. Toutefois, il ne faut pas différer l'introduction des vaccins anti-PVH au motif que d'autres interventions pertinentes ne peuvent être mises en œuvre en même temps. Il n'est pas nécessaire de procéder à un dépistage des infections à PVH ou à VIH avant la vaccination anti-PVH.

### Stratégies de vaccination

L'introduction de la vaccination anti-PVH pourra s'appuyer sur une combinaison de stratégies de distribution, par exemple au travers d'une administration dans les établissements de santé, les écoles ou dans le cadre de campagnes ou d'activités de proximité.<sup>134</sup> 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) durables et accessibles sur le plan économique, et iii) capables de parvenir à la plus forte couverture possible. Une introduction échelonnée ne devrait être envisagée qu'à court terme lorsque la taille de la population et les contraintes liées aux ressources ne permettent pas de procéder à la mise en œuvre à l'échelle nationale en une seule année.

L'objectif premier des programmes de lutte contre les PVH est d'atteindre le meilleur niveau de protection possible chez les filles avant qu'elles n'atteignent l'âge de 15 ans. Il convient donc d'offrir aux filles de multiples occasions de recevoir les doses de vaccin anti-PVH nécessaires.

En raison de la protection directe et collective accrue qu'elle engendre, la vaccination de rattrapage de plusieurs cohortes de filles âgées de 9 à 18 ans au moment de l'introduction du vaccin anti-PVH a un impact plus rapide et plus important dans la population.<sup>135</sup> Cette approche présente un bon rapport coût/efficacité, permet de réaliser des économies d'échelle et rend les programmes plus résistants à d'éventuelles interruptions de la vaccination.

### Groupes cibles principaux et secondaires

Pour la prévention du cancer du col, l'OMS recommande que la vaccination anti-PVH cible principalement les filles âgées de 9-14 ans, avant le début de l'activité sexuelle. Les programmes de vaccination anti-PVH devront se fixer comme objectif prioritaire de parvenir à une forte couverture dès l'introduction du vaccin. L'obtention d'une couverture vaccinale de plus de 80% chez les filles réduit également le risque d'infection à PVH chez les garçons.<sup>136</sup>

<sup>132</sup> Options for linking health interventions for adolescents with HPV vaccination. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications/m/item/options-for-linking-health-interventions-for-adolescents-with-hpv-vaccination>, accessed August 2022).

<sup>133</sup> Guideline on school health services. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240029392>, accessed August 2022).

<sup>134</sup> Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, accessed August 2022).

<sup>135</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-female-age-cohorts-recommendation-table.pdf?sfvrsn=353b978\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-female-age-cohorts-recommendation-table.pdf?sfvrsn=353b978_2)), accessed August 2022.

<sup>136</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-gender-recommendation-table.pdf?sfvrsn=40027bd2\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-gender-recommendation-table.pdf?sfvrsn=40027bd2_2), accessed August 2022).

<sup>132</sup> Options for linking health interventions for adolescents with HPV vaccination. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2014 (<https://www.who.int/publications/m/item/options-for-linking-health-interventions-for-adolescents-with-hpv-vaccination>, consulté en août 2022).

<sup>133</sup> Guideline on school health services. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240029392>, consulté en août 2022).

<sup>134</sup> Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, consulté en août 2022).

<sup>135</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Genève: Organisation mondiale de la Santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-female-age-cohorts-recommendation-table.pdf?sfvrsn=353b978\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-female-age-cohorts-recommendation-table.pdf?sfvrsn=353b978_2)), consulté en août 2022.

<sup>136</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Genève: Organisation mondiale de la Santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-gender-recommendation-table.pdf?sfvrsn=40027bd2\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-gender-recommendation-table.pdf?sfvrsn=40027bd2_2), consulté en août 2022).

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

### Vaccination schedule

*Two-dose schedule.* The current evidence supports the recommendation that a 2-dose schedule be used in the primary target group from 9 years of age and for all older age groups for which HPV vaccines are licensed. The minimum interval between first and second dose is 6 months. A 12-month schedule results in higher GMTs<sup>137</sup> and is suggested for programmatic and efficiency reasons. There is no maximum recommended interval between doses and longer intervals – up to 3 or 5 years – can be considered if useful from a programme perspective.

*Alternative single-dose schedule.* As an off-label option, a single-dose schedule can be used in girls and boys aged 9–20 years.

Current evidence suggests that a single dose has comparable efficacy and duration of protection as a 2-dose schedule and may offer programme advantages, be more efficient and affordable, and contribute to improved coverage.<sup>138</sup> From a public health perspective, the use of a single dose schedule can offer substantial benefits that outweigh the potential risk of a lower level of protection if efficacy wanes over time, although there is no current evidence of this.

*Schedule for Immunocompromised persons.* Individuals known to be immunocompromised or HIV-infected (regardless of age or antiretroviral therapy status) should receive at least two HPV vaccine doses (minimum 6 months interval) and, where possible, three doses.

### Choice of HPV vaccine

Current evidence suggests that, from a public health perspective, all currently licensed bivalent, quadrivalent and nonavalent vaccines offer comparable immunogenicity, efficacy and effectiveness for the prevention of cervical precancer and cancer, which is mainly caused by HPV types 16 and 18.<sup>139</sup> The choice of HPV vaccine should be based on an assessment of locally relevant data and on a number of considerations, including: the scale of the prevailing HPV-associated public health problem (cervical cancer, other HPV-associated cancers,

La vaccination des populations cibles secondaires, notamment des femmes et des filles de  $\geq 15$  ans, des garçons, des hommes ou des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, n'est recommandée que si elle est réalisable et financièrement abordable et si elle ne détourne pas les ressources nécessaires à la vaccination de la population cible principale ou à la mise en œuvre de programmes efficaces de dépistage du cancer du col utérin.

### Schéma vaccinal

*Schéma à 2 doses.* Au vu des données actuelles, il est recommandé d'utiliser un schéma à 2 doses dans le groupe cible principal à partir de l'âge de 9 ans et dans toutes les tranches d'âge supérieures pour lesquelles les vaccins anti-PVH sont homologués. La première et la deuxième dose doivent être espacées d'au moins 6 mois. Avec un intervalle de 12 mois, la moyenne géométrique des titres d'anticorps produits est plus élevée<sup>137</sup> et cette approche est suggérée pour des raisons programmatiques et d'efficacité. Il n'y a pas d'intervalle maximum recommandé entre les doses et on pourra envisager des intervalles plus longs, allant jusqu'à 3 ou 5 ans, si cela est utile d'un point de vue programmatique.

*Schéma à dose unique.* En tant qu'utilisation hors indications officielles, un schéma à dose unique peut être adopté chez les filles et les garçons âgés de 9-20 ans.

Les données actuelles portent à croire que l'efficacité vaccinale et la durée de protection offertes par une dose unique sont comparables à celles d'un schéma à 2 doses et que le schéma à dose unique peut présenter des avantages sur le plan programmatique, être une solution plus efficace et abordable et contribuer à une meilleure couverture.<sup>138</sup> Du point de vue de la santé publique, l'utilisation d'un schéma à dose unique peut avoir des avantages substantiels qui l'emportent sur le risque d'un déclin potentiel de la protection si l'efficacité vaccinale diminue avec le temps, bien que rien n'indique actuellement que cela soit le cas.

*Schéma de vaccination chez les personnes immunodéprimées.* Les personnes immunodéprimées ou infectées par le VIH (quel que soit leur âge ou leur statut au regard du traitement antirétroviral) devraient recevoir au moins 2 doses de vaccin anti-PVH (espacées d'au moins 6 mois), voire 3 doses si possible.

### Choix du vaccin anti-PVH

Les données actuelles semblent indiquer que, du point de vue de la santé publique, tous les vaccins anti-PVH bivalents, quadrivalents et nonavalents actuellement homologués présentent une immunogénicité, une efficacité et une performance comparables pour la prévention des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus, lesquels sont principalement dus aux PVH de types 16 et 18.<sup>139</sup> Le choix du vaccin devra reposer sur l'évaluation des données localement pertinentes et sur différents facteurs, notamment: l'ampleur du problème prévalent de santé publique

<sup>137</sup> Longer interval versus shorter interval between two HPV vaccine doses. London: Cochrane Collaboration; 2019 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_Oct2019/5\\_session\\_HPV\\_vaccine/Oct2019\\_session5\\_longer-interval\\_vs\\_shorter-interval\\_HPV\\_vaccines.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2019/5_session_HPV_vaccine/Oct2019_session5_longer-interval_vs_shorter-interval_HPV_vaccines.pdf), accessed August 2022).

<sup>138</sup> Evidence to recommendation table on 0 vs 1 dose and 1 vs 2 or more doses of HPV vaccine. In HPV WG Report to SAGE, available at [https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-background-document-report-march-2022.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-background-document-report-march-2022.pdf), accessed November 2022.

<sup>139</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2), accessed August 2022).

<sup>137</sup> Longer interval versus shorter interval between two HPV vaccine doses. London: Cochrane Collaboration; 2019 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_Oct2019/5\\_session\\_HPV\\_vaccine/Oct2019\\_session5\\_longer-interval\\_vs\\_shorter-interval\\_HPV\\_vaccines.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2019/5_session_HPV_vaccine/Oct2019_session5_longer-interval_vs_shorter-interval_HPV_vaccines.pdf), consulté en août 2022).

<sup>138</sup> Evidence to recommendation table on 0 vs 1 dose and 1 vs 2 or more doses of HPV vaccine. In HPV WG Report to SAGE, disponible à l'adresse [https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-background-document-report-march-2022.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-background-document-report-march-2022.pdf), consulté en novembre 2022.

<sup>139</sup> SAGE evidence to recommendations framework. Genève: Organisation mondiale de la santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2), consulté en août 2022).

anogenital warts); the population for which the vaccine has been approved; product characteristics, including data on single-dose efficacy; price; and programme considerations.

For single-dose schedules, HPV vaccines with data on efficacy or immunobridging are advised.<sup>140</sup> Immunobridging refers to evidence that peak and 24-month plateau antibody levels for a vaccine are comparable to those of vaccines with proven single-dose efficacy.<sup>36</sup>

### Vaccination of special populations

Immunocompromised women and men, including those living with HIV, and children and adolescents who have faced sexual abuse are at increased risk of HPV-related disease. It is recommended that these individuals are considered for vaccination against HPV as a priority as part of the public health programme.

Travelers and health workers are not at increased risk of contracting HPV infection and should follow the vaccine recommendations for the general population.

### 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 a booster dose of tetanus-diphtheria (Td) vaccination should be considered to improve programme efficiency and avoid missed opportunities to receive needed vaccinations.

### Interchangeable use of HPV vaccines

HPV vaccines have different characteristics, components and indications, and in settings where several vaccines are in use, efforts should be made to administer the same vaccine for all doses when using a multi-dose schedule. However, if the vaccine used for the prior dose(s) is unknown or unavailable, any HPV vaccine can be administered to complete the recommended schedule.

### Safety

HPV vaccines are safe and well tolerated and can be used in persons who are immunocompromised or HIV-infected. Adverse events following HPV vaccination are generally mild and of short duration. 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. Data on the safety of HPV vaccination in pregnancy are reassuring but limited. In the absence of well controlled studies in pregnant women, as a precautionary measure vaccination with HPV vaccine is not recommended in pregnancy. If pregnancy occurs following the first dose of vaccination, the subsequent dose should be delayed until after the pregnancy. Termination of pregnancy is

associé aux PVH (cancer du col, autres cancers liés aux PVH ou condylomes anogénitaux); la population pour laquelle le vaccin a été approuvé; les caractéristiques des produits, notamment les données sur l'efficacité d'une dose unique; le prix; et les considérations d'ordre programmatique.

Pour les schémas à dose unique, il est conseillé d'utiliser des vaccins anti-PVH pour lesquels on dispose de données d'efficacité ou d'immunobridging. Par immunobridging,<sup>140</sup> on entend l'existence de données démontrant que les taux d'anticorps induits par le vaccin, à leur pic et à leur niveau plateau de 24 mois, sont comparables à ceux produits par des vaccins dont l'efficacité d'une dose unique est attestée.<sup>36</sup>

### Vaccination de populations particulières

Les femmes et les hommes immunodéprimés, y compris ceux qui vivent avec le VIH, ainsi que les enfants et les adolescents qui ont été victimes d'abus sexuels, sont exposés à un risque accru de maladie liée aux PVH. Il est recommandé de considérer ces personnes comme prioritaires pour la vaccination anti-PVH dans le cadre du programme de santé publique.

Les voyageurs et les agents de santé ne présentent pas de risque accru de contracter une infection à PVH et sont soumis aux mêmes recommandations vaccinales que la population générale.

### 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. La coadministration avec une dose de rappel du vaccin antitétanique-antidiphthérique devrait être envisagée pour améliorer l'efficacité des programmes et éviter les occasions manquées de vaccination.

### Interchangeabilité des vaccins anti-PVH

Les vaccins anti-PVH ont des propriétés, des composants et des indications différentes et, dans les pays où plusieurs de ces vaccins sont utilisés, il faudra s'efforcer d'administrer le même vaccin à chaque dose si un schéma à plusieurs doses est employé. Toutefois, si le vaccin utilisé pour une ou plusieurs doses précédentes n'est pas connu ou pas disponible, on pourra administrer l'un quelconque des vaccins anti-PVH pour achever la série de vaccination recommandée.

### Innocuité

Les vaccins anti-PVH sont sans danger et bien tolérés et peuvent être utilisés chez les personnes immunodéprimées ou infectées par le VIH. Les manifestations indésirables signalées après la vaccination sont généralement bénignes et de courte durée. 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 l'un de ses composants. Les données sur l'innocuité de la vaccination anti-PVH pendant la grossesse sont rassurantes mais limitées. 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. Si la grossesse survient après l'administration de la première dose, la dose suivante doit être différée jusqu'à la fin de la grossesse. Il n'est pas indiqué de mettre un terme à la

<sup>140</sup> To date, products for which efficacy and immunogenicity data support use in a single-dose schedule are Cervarix, Gardasil and Gardasil9.

<sup>140</sup> À ce jour, les vaccins pour lesquels les données d'efficacité et d'immunogénicité étayent leur utilisation selon un schéma à dose unique sont le Cervarix, le Gardasil et le Gardasil9.

not indicated if vaccination was carried out inadvertently during pregnancy. Breastfeeding is not a contra-indication for HPV vaccination. To prevent syncope, vaccinees should be seated and observed for 15 minutes following administration of HPV vaccine.

### Monitoring

HPV vaccine coverage should be monitored and included in national immunization data reporting systems, registries and periodic surveys.<sup>141</sup>

Early indications of vaccine effectiveness can be obtained by monitoring the prevalence of infection by HPV type – and for some vaccines also the incidence of anogenital warts – among sexually active young women. This monitoring requires considerable commitment of financial and health system resources for at least 5–10 years and is not suitable or necessary for all countries.<sup>142</sup> However, all countries should consider developing population-based cancer registries or specific cervical cancer registries<sup>143</sup> and improve links between immunization and screening services and cancer registries to measure the impact of vaccination and cervical cancer prevention programmes.

As for other vaccines, 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 evidence should be generated on the long-term immunogenicity, efficacy, effectiveness and duration of protection of single-dose HPV schedules in (1) girls aged 9–14 years, (2) boys, (3) older women and men, and (4) children less than 9 years of age. As a priority, evidence is needed on the immune response and efficacy of reduced dose schedules in immunocompromised individuals and HIV-infected persons, in particular those who received a single-dose HPV vaccination prior to HIV seroconversion.

Implementation research should be carried out to identify strategies to improve and sustain HPV vaccine uptake, especially in high-risk populations. This should take into account the schedule chosen as well as the broader context of strengthening life-course vaccination, overall primary health care for adolescents and cervical cancer screening. ■

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. Pour prévenir les syncopes, les personnes vaccinées doivent rester assises et en observation pendant 15 minutes après l'administration du vaccin anti-PVH.

### Surveillance

Il convient de surveiller la couverture de la vaccination anti-PVH et de l'inclure dans les systèmes nationaux de notification des données vaccinales, les registres de vaccination et les enquêtes périodiques.<sup>141</sup>

On peut obtenir une première indication de l'efficacité de la vaccination en surveillant la prévalence des infections par type de PVH – et pour certains vaccins, l'incidence des condylomes anogénitaux – chez les jeunes femmes sexuellement actives. Cette surveillance exige une allocation considérable de ressources financières et sanitaires pendant au moins 5-10 ans et n'est de ce fait pas adaptée ou nécessaire dans tous les pays.<sup>142</sup> Cependant, tous les pays devraient envisager d'établir des registres du cancer en population ou des registres spécifiques du cancer du col de l'utérus<sup>143</sup> et de renforcer la liaison entre les services de vaccination et de dépistage et les registres du cancer afin de mesurer l'impact des programmes de vaccination et de prévention du cancer du col de l'utérus.

Comme pour les autres vaccins, un système de surveillance doit être en place pour assurer un suivi de l'innocuité des vaccins anti-PVH. L'investigation rapide et rigoureuse de toute manifestation indésirable grave potentiellement liée au vaccin contribue également à préserver la confiance à l'égard du programme de vaccination.

### Priorités de la recherche

Il convient de générer des données supplémentaires sur l'immunogénicité à long terme, l'efficacité, la performance et la durée de protection des schémas à dose unique de vaccin anti-PVH chez 1) les filles âgées de 9-14 ans, 2) les garçons, 3) les femmes et les hommes plus âgés et 4) les enfants de moins de 9 ans. Il faudrait en priorité recueillir des données probantes sur la réponse immunitaire et l'efficacité des schémas à dose réduite chez les personnes immunodéprimées ou infectées par le VIH, en particulier celles qui ont reçu une dose unique de vaccin anti-PVH avant leur séroconversion pour le VIH.

Des travaux de recherche opérationnelle devraient être menés pour identifier des stratégies susceptibles d'améliorer et de pérenniser l'adoption des vaccins anti-PVH, en particulier dans les populations à haut risque. Ces travaux devront tenir compte du schéma vaccinal choisi, mais aussi du contexte plus large relatif au renforcement de la vaccination tout au long de la vie, des soins de santé primaires destinés aux adolescents et du dépistage du cancer du col de l'utérus. ■

<sup>141</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage monitoring manual. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/hpv-vaccine-coverage-monitoring-manual>, accessed November 2022).

<sup>142</sup> Report of the meeting on HPV Vaccine Coverage and Impact Monitoring 16-17 November 2009 Geneva, Switzerland Geneva: World Health Organization; 2010 ([https://www.who.int/publications/i/item/WHO\\_IVB\\_10.05](https://www.who.int/publications/i/item/WHO_IVB_10.05), accessed August 2022).

<sup>143</sup> Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. IARC Technical Publication No. 43. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014 (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, accessed August 2022).

<sup>141</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage monitoring manual. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/hpv-vaccine-coverage-monitoring-manual>, consulté en novembre 2022).

<sup>142</sup> Report of the meeting on HPV Vaccine Coverage and Impact Monitoring 16-17 November 2009. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2010 ([https://www.who.int/publications/i/item/WHO\\_IVB\\_10.05](https://www.who.int/publications/i/item/WHO_IVB_10.05), consulté en août 2022).

<sup>143</sup> Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. IARC Technical Publication No. 43. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014 (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, consulté en août 2022).