



Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité des calendriers réduits de vaccination contre le VPH : examen des données probantes disponibles

Joshua Montroy^{1*}, Marina I Salvadori¹, Nicole Forbes¹, Vinita Dubey², Sarah Almasri¹, Anna Jirovec¹, Cathy Yan¹, Katarina Gusic¹, Adrienne Stevens¹, Kelsey Young¹, Matthew Tunis¹

Résumé

Contexte : Les directives actuelles du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommandent que les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) soient administrés selon un calendrier de deux ou trois doses. Récemment, plusieurs essais cliniques importants ont fait état des avantages cliniques d'une dose unique de vaccin contre le VPH. En conséquence, l'Organisation mondiale de la Santé a publié en 2022 des directives actualisées sur les vaccins contre le VPH, recommandant un calendrier à deux doses pour les personnes de 9 à 20 ans, et reconnaissant l'utilisation d'un calendrier alternatif à dose unique non officiellement approuvé.

Objectif : Cet aperçu vise à fournir un compte rendu détaillé des données probantes disponibles comparant les calendriers de vaccination contre le VPH, qui ont été prises en compte par le CCNI lors de la mise à jour des recommandations sur les vaccins contre le VPH.

Méthodes : Afin de déterminer les données probantes pertinentes, les examens systématiques existants ont été exploités dans la mesure du possible. Les études individuelles ont fait l'objet d'une évaluation critique et la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) a été utilisée pour évaluer la certitude des données probantes.

Résultats : Les données probantes disponibles suggèrent qu'un calendrier de vaccination contre le VPH à une, deux ou trois doses peut fournir une protection semblable contre l'infection par le VPH. Bien que les niveaux d'anticorps contre les types de vaccins contre le VPH soient statistiquement considérablement plus faibles avec une dose unique qu'avec deux ou trois doses, les titres se maintiennent jusqu'à 16 ans. La signification clinique de titres d'anticorps plus faibles est inconnue, car il n'existe pas de corrélat immunologique établi de la protection.

Conclusion : Bien que les données probantes disponibles sur les calendriers de vaccination contre le VPH à dose unique montrent qu'un tel calendrier soit très efficace, un suivi continu des cohortes à dose unique sera essentiel pour comprendre la durée relative de la protection pour les calendriers à dose réduite et pour orienter les futures directives du CCNI sur les vaccins contre le VPH.

Citation proposée : Montroy J, Salvadori MI, Forbes N, Dubey V, Almasri S, Jirovec A, Yan C, Gusic K, Stevens A, Young K, Tunis M. Efficacité potentielle, efficacité réelle et immunogénicité des calendriers réduits de vaccination contre le VPH : Examen des données probantes disponibles. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2024;50(6):183–96. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i06a01f>

Mots-clés : VPH, vaccination, réduction de la dose, calendrier de vaccination, efficacité réelle, cancer, examen des données probantes

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliations

¹ Centre des programmes d'immunisation, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

² Santé publique de Toronto, École de santé publique Dalla Lana de l'Université de Toronto, Toronto, ON

*Correspondance :

joshua.montroy@phac-aspc.gc.ca



Introduction

Les infections par le papillomavirus humain (VPH) sont à l'origine de plusieurs cancers, dont la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus, d'autres cancers anogénitaux, ainsi que des cancers de la tête et du cou et des verrues anogénitales (VAG) (1,2). Les vaccins contre le VPH ont été autorisés pour la première fois en 2006 et se sont révélés très efficaces (3,4). Au Canada, un calendrier à deux ou trois doses est recommandé pour les personnes en bonne santé de 9 à 14 ans, et un calendrier à trois doses est recommandé pour les personnes en bonne santé de 15 ans et plus, ainsi que pour les personnes immunodéprimées (5). Récemment, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié un document de synthèse actualisé sur les calendriers de vaccination contre le VPH, précisant que si un calendrier à deux doses est recommandé pour les personnes de plus de 9 ans, un autre calendrier à dose unique non officiellement approuvé peut être utilisé pour les personnes de 9 à 20 ans (6). Plusieurs autres pays, comme le Royaume-Uni, ont depuis mis à jour leurs recommandations en matière de vaccination contre le VPH pour y inclure un calendrier à dose unique (7–9). Cette mise à jour des recommandations s'appuie sur plusieurs facteurs, notamment sur des données probantes émergentes indiquant qu'une dose unique de vaccin contre le VPH confère des niveaux de protection semblables à ceux des calendriers à doses multiples (10).

Les provinces et territoires canadiens ont demandé au Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) d'examiner les données probantes disponibles et d'éventuellement fournir des directives actualisées sur les calendriers réduits de vaccination contre le VPH. L'Agence de la santé publique du Canada (l'Agence) a préparé cet aperçu afin d'examiner les données probantes cliniques disponibles sur les calendriers réduits de vaccination contre le VPH (en mettant l'accent sur les calendriers à dose unique), dans le but de contribuer à l'élaboration de recommandations fondées sur des données probantes par le CCNI et à la prise de décisions pour les programmes de vaccination au Canada.

Méthodes

Le **tableau 1** présente les critères d'admissibilité des études incluses dans cette analyse. Afin de déterminer les études pertinentes, une mise à jour d'un examen systématique de 2022 (10) réalisée par Cochrane Response en collaboration avec le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) (qui était elle-même une mise à jour modifiée d'un précédent examen de Cochrane Response (11)) a été effectuée. La recherche de la littérature actualisée a permis de recenser toute étude supplémentaire publiée depuis 2022 ou toute donnée actualisée disponible dans les études incluses (e.g., les publications récentes et les comptes rendus de conférences internationales).

Tableau 1 : Critères d'admissibilité à l'étude

Critère	Admissibilité (une vs deux ou trois doses)	Admissibilité (deux vs trois doses)
Population	9 ans et plus	
Intervention	Une dose de GARDASIL®9 ou de CERVARIX®. En raison des limites des données probantes (e.g., durée de suivi limitée) concernant GARDASIL®9, les données probantes indirectes provenant d'études utilisant GARDASIL®4 ont également été prises en compte.	Deux doses de GARDASIL®9 ou de CERVARIX®. En raison des limites des données probantes (e.g., durée de suivi limitée) concernant GARDASIL®9, les données probantes indirectes provenant d'études utilisant GARDASIL®4 ont également été prises en compte.
Comparateur	Deux ou trois doses de GARDASIL®9 ou de CERVARIX® (avec un intervalle d'au moins six mois entre la première et la dernière dose de la série). En raison des limites des données probantes (e.g., durée de suivi limitée) concernant GARDASIL®9, les données probantes indirectes provenant d'études utilisant GARDASIL®4 ont également été prises en compte. Remarque : Bien qu'elles ne comparent pas directement le bénéfice clinique des vaccins contre le VPH en fonction du nombre de doses, les études évaluant l'immunogénicité ou l'efficacité potentielle ou réelle d'un calendrier de vaccination à dose unique par rapport à l'absence de vaccination ont également été incluses.	Trois doses de GARDASIL®9 ou de CERVARIX®. En raison des limites des données probantes (e.g., durée de suivi limitée) concernant GARDASIL®9, les données probantes indirectes provenant d'études utilisant GARDASIL®4 ont également été prises en compte.
Résultats	<p>Résultats jugés critiques pour la prise de décision (jugés d'égale criticité) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancers associés au VPH • CIN2+ • Anomalies histologiques ou cytologiques (y compris CIN1) • Infection par des sérotypes associés au vaccin <ul style="list-style-type: none"> ◦ Titres d'anticorps contre le type de vaccin contre le VPH <p>Résultats jugés importants pour la prise de décision (jugés d'égale importance) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verrues anogénitales <ul style="list-style-type: none"> ◦ Papillomatose respiratoire récurrente d'apparition juvénile 	
Devis d'étude	Essais contrôlés randomisés, essais non randomisés et études d'observation. Les études d'observation présentant un risque de biais grave ou critique ont été exclues.	

Abréviations : CIN, néoplasie cervicale intra-épithéliale; VPH, virus du papillome humain



Pour les analyses comparant une dose unique à zéro, deux ou trois doses, la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (12) a été utilisée pour évaluer les données probantes disponibles prises en compte par le CCNI lors de l'élaboration des directives. Après l'évaluation critique des études individuelles, des tableaux récapitulatifs ont été préparés avec des évaluations de la certitude des données probantes en utilisant la méthodologie GRADE. Pour les analyses comparant un calendrier vaccinal contre le VPH à deux doses à un calendrier vaccinal à trois doses, une méthodologie fondée sur AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) (13) a été utilisée pour évaluer les données probantes disponibles prises en compte par le CCNI lors de l'élaboration des directives. Des renseignements détaillés sur la [méthodologie utilisée pour la mise à jour de cette étude](#) sont disponibles ailleurs (en anglais seulement).

calendrier de vaccination contre le VPH à dose unique entraînait une forte réduction des infections persistantes par rapport à l'absence de vaccin (degré élevé de certitude des données probantes; **tableau 2**). Actuellement, l'essai KEN SHE (KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy) est le seul ECR démontrant l'efficacité potentielle d'un calendrier à dose unique (14). Cette étude a randomisé des femmes de 15 à 20 ans ($n = 2\,275$) pour qu'elles reçoivent une dose de GARDASIL®9, de CERVARIX® ou de vaccin contre le méningocoque. Après trois ans de suivi, l'efficacité réelle du vaccin (ER) contre les infections persistantes à VPH16/18 était de 97,5 % (IC à 95 % : 90,0 %–99,4 %) et 98,8 % (IC à 95 % : 91,3 %–99,8 %) pour GARDASIL®9 et CERVARIX®, respectivement. Des résultats semblables ont été observés dans les données probantes non randomisées, une dose unique entraînant probablement une réduction des infections persistantes (15,16), incidentes (16,17) et prévalentes (17,18) à VPH par rapport à l'absence de vaccination (certitude modérée des données probantes; **tableau 2**, **figure 1**).

Résultats

Efficacité potentielle et efficacité réelle contre l'infection à VPH

Une évaluation GRADE des données probantes disponibles issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) a conclu qu'un

Une évaluation GRADE des données probantes disponibles a conclu que, par rapport à deux ou trois doses, un calendrier vaccinal à dose unique pourrait ne présenter qu'un faible risque d'infection persistante, incidente ou prévalente par le VPH, ou aucun risque (faible certitude des données, **tableau 3** et **tableau 4**, **figure 2** et **figure 3**). Deux ECR évaluant l'efficacité réelle d'un calendrier de vaccination contre le VPH en deux ou

Tableau 2 : Résumé des résultats de la comparaison entre une dose unique et aucune dose de vaccin contre le VPH

Nombre d'études	Devis d'étude	Nombre d'événements/ nombre de participants		Effet		Certitude des données probantes	Commentaires
		Aucune dose	Une dose	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)		
Infection persistante à VPH avec des types de vaccins (suivi de 3 à 10 ans)							
1 (14)	ECR ^a	72/757 (9,5 %)	3/1 518 (0,2 %)	RR 0,02 (0,01–0,07)	94 de moins pour 1 000 (de 94 de moins à 88 de moins)	Élevée	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne une forte réduction des infections persistantes par le VPH par rapport à l'absence de vaccin
2 (15,16)	Analyse a posteriori de l'ECR	Un faible nombre d'événements dans les groupes d'intervention dans l'ensemble des études ($n = 292-2\,135$); une ER élevée a été estimée dans chaque étude ^b				Modérée ^c	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne probablement une forte réduction des infections persistantes par le VPH par rapport à l'absence de vaccin
Infection prévalente à VPH avec des types de vaccins (suivi de 6 à 11 ans)							
2 (17,18)	Une analyse a posteriori de l'ECR, une étude d'observation	Un faible nombre d'événements dans les groupes d'intervention dans toutes les études ($n = 87-221$); des réductions importantes de la prévalence de l'infection associées à une dose unique dans chaque étude ^d				Modérée ^c	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne probablement une réduction des infections prévalentes par le VPH par rapport à l'absence de vaccin
Infection incidente à VPH avec des types de vaccins (suivi de 10 à 11 ans)							
2 (16,17)	Analyse a posteriori de l'ECR	Le nombre d'événements varie d'une étude à l'autre ($n = 112-2\,858$), toutefois, des réductions semblables du risque par rapport aux personnes non vaccinées ont été observées ^e				Modérée ^c	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne probablement une réduction des infections incidentes par le VPH par rapport à l'absence de vaccin
Titres d'anticorps (suivi de 4 à 10 ans)							
3 (18–20)	Étude d'observation	Nombre variable de participants dans chaque étude ($n = 30-324$), avec des durées de suivi et des amplitudes d'effet différentes d'une étude à l'autre. Cependant, la direction de l'effet était cohérente d'une étude à l'autre ^f				Élevée	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne une réponse immunitaire accrue par rapport à l'absence de vaccin



Tableau 2 : Résumé des résultats de la comparaison entre une dose unique et aucune dose de vaccin contre le VPH (suite)

Nombre d'études	Devis d'étude	Nombre d'événements/ nombre de participants		Effet		Certitude des données probantes	Commentaires
		Aucune dose	Une dose	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)		
Verrues anogénitales (suivi d'environ 2,5 ans)							
1 (21)	Étude d'observation	523/52 779 (1,0 %)	69/9 898 (0,7 %)	RR1a ^g 0,32 (0,20–0,52)	7 de moins pour 1 000 (de 8 de moins à 5 de moins)	Modérée ^h	Une dose unique de vaccin contre le VPH réduit probablement le risque de verrues anogénitales par rapport à l'absence de vaccin
Papillomatose respiratoire récurrente d'apparition juvénile							
S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.

Abbréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; ER, efficacité réelle du vaccin; ERa, efficacité réelle ajustée du vaccin; IC, intervalle de confiance; RR, risque relatif; RR1a, risque relatif instantané ajusté; s.o., sans objet; VPH, virus du papillome humain

^a Les groupes recevant une dose unique de GARDASIL®9 et de CERVARIX® ont été regroupés en un seul groupe pour les besoins de l'analyse

^b Des résultats cohérents ont été observés entre les études, les deux études incluses estimant que l'ER à dose unique était aussi élevée. Une étude a estimé l'ER à 95,1 % (IC à 95 % : 73,2 %–99,8 %) et l'autre a estimé l'ERa (ajusté au score de risque de maladie) à 93,4 % (IC à 95 % : 81,1 %–99,1 %). La définition de l'infection persistante était semblable d'une étude à l'autre

^c Déclassée d'un niveau en raison de certaines préoccupations concernant les biais dus aux facteurs de confusion et à la sélection des résultats rapportés

^d Des résultats cohérents ont été observés d'une étude à l'autre. Une analyse a posteriori d'un ECR a estimé l'ER d'une dose unique à 82,1 % (IC à 95 % : 40,2 %–97,0 %). Une étude d'observation rétrospective n'a pas fourni d'estimation de l'ER, toutefois, le rapport de prévalence ajusté des infections à VPH (ajusté en fonction de la situation professionnelle et du revenu) était de 0,08 (IC à 95 % : 0,01 %–0,56 %) par rapport aux personnes non vaccinées. La définition de l'infection prévalente était cohérente d'une étude à l'autre

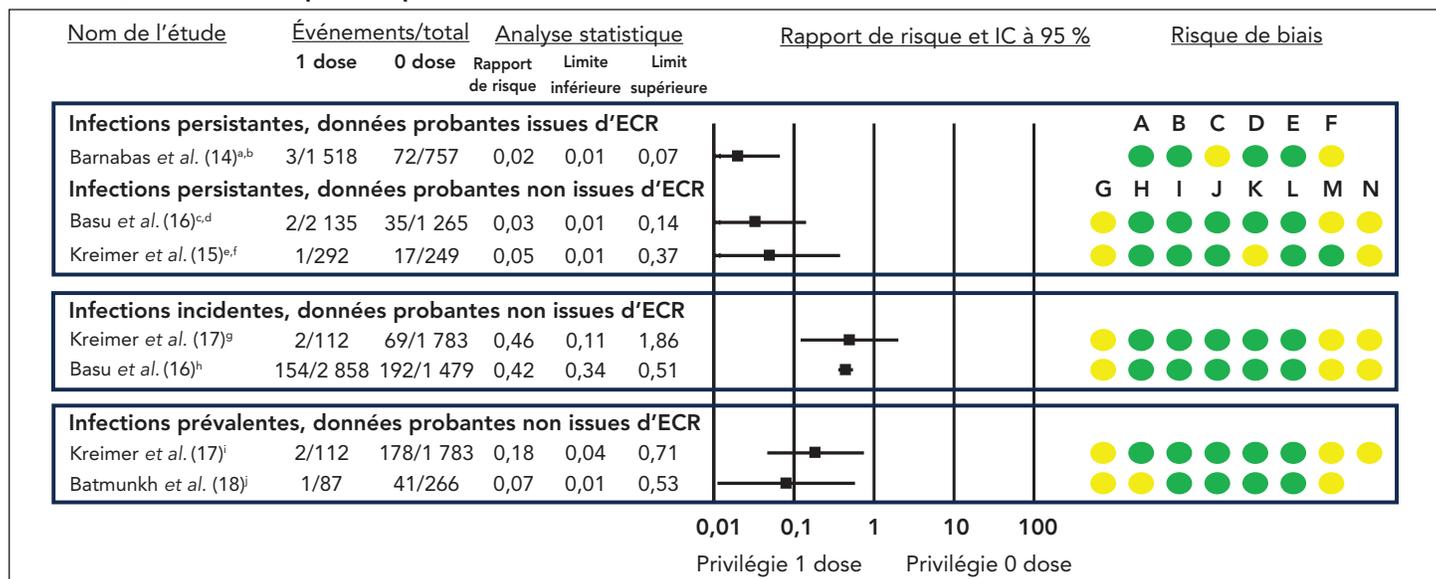
^e Bien que le risque d'infection incidente avec une dose unique soit différent entre les deux études incluses (1,8 % contre 5,4 %), des réductions constantes du risque ont été observées par rapport aux personnes non vaccinées. Les deux études incluses ont estimé une ER semblable, l'une d'entre elles estimant l'ER à 53,9 % (IC à 95 % : –57,1 %–92,4 %) et l'autre a estimé l'ERa (ajusté au score de risque de maladie) à 54,1 % (IC à 95 % : 41,8 %–64,1 %). La définition de l'infection incidente était cohérente d'une étude à l'autre

^f L'ampleur de l'effet diffère d'une étude à l'autre, mais peut s'expliquer par les différences entre les populations étudiées et les durées de suivi. De plus, la direction de l'effet est cohérente d'une étude à l'autre

^g Les rapports de risque a été ajusté en fonction de la race ou de l'ethnie, du plan de santé (site), de l'âge à l'inscription au plan de santé, de l'âge au début de la période d'étude, de l'âge à la première donnée probante d'activité sexuelle probable (selon les critères de l'ensemble de données et d'informations sur l'efficacité des soins de santé, HEDIS), de l'âge à la première dose de vaccin contre le VPH (ou de la date du substitut), du nombre de mois d'inscription au plan de santé, de l'inscription à Medicaid, de l'utilisation de contraceptifs oraux ou des antécédents de tests de grossesse, de chlamydia ou de gonorrhée

^h Déclassée d'un niveau en raison de certaines préoccupations concernant les biais, notamment dus à des facteurs de confusion, à la sélection des participants à l'étude et à la sélection des résultats rapportés

Figure 1 : Rapports de risque et IC à 95 % pour les infections à VPH persistantes, prévalentes et incidentes de type vaccinale, une dose unique comparée à aucune dose^{a,b,c,d,e,f,g,h,i,j}



Abbréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; IC, intervalle de confiance; VPH, virus du papillome humain

^a Infection persistante définie comme la détection d'une infection à VPH de type vaccinal lors de deux visites consécutives après la visite de trois mois, obtenue à un intervalle d'au moins quatre mois

^b Suivi sur trois ans, efficacité réelle du vaccin (ER) nonavalent = 98,8 % (IC à 95 % : 91,3 %–99,8 %), ER bivalent à 97,5 % (IC à 95 % : 90,0 %–99,4 %)

^c Infection persistante définie par la détection d'une infection de type vaccinal dans deux échantillons consécutifs prélevés à au moins 10 mois d'intervalle

^d Suivi sur 10 ans, ER = 95,4 % (IC à 95 % : 85,0 %–99,9 %)

^e Infection persistante définie par au moins deux tests positifs de type vaccinal à au moins 300 jours d'intervalle, sans aucun résultat négatif intermédiaire

^f Suivi sur quatre ans, ER = 95,1 % (IC à 95 % : 73,2 %–99,8 %)

^g Suivi sur 11 ans, ER = 53,9 % (IC à 95 % : –57,1 %–92,4 %)

^h Suivi sur 10 ans, ER = 63,5 % (IC à 95 % : 52,1 %–73,1 %)

ⁱ Suivi sur 11 ans, ER = 82,1 % (IC à 95 % : 40,2 %–97,0 %)

^j Suivi sur six ans; rapport de prévalence ajusté 0,10 (0,01–0,73)

Légende du risque de biais : A) risque de biais découlant du processus de randomisation, B) risque de biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues, C) risque de biais dû à des données manquantes sur le résultat, D) risque de biais dans la mesure du résultat, E) risque de biais dans la sélection du résultat rapporté, F) risque global de biais, G) biais dû à des facteurs de confusion, H) biais dans la sélection des participants à l'étude, I) biais dans la classification des interventions, J) biais dû à un écart par rapport aux interventions prévues, K) biais dû à des données manquantes, L) biais dans la mesure des résultats, M) biais dû à la sélection du résultat rapporté, N) risque global de biais



Tableau 3 : Résumé des résultats de la comparaison entre une dose unique et deux doses de vaccin contre le VPH

Nombre d'études	Devis d'étude	Nombre d'événements/ nombre de participants		Effet		Certitude des données probantes	Commentaires
		Deux doses	Une dose	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)		
Infection persistante à VPH avec des types de vaccins (suivi de 4 à 10 ans)							
2 (15,16)	Analyse a posteriori de l'ECR	Un faible nombre d'événements dans les groupes d'intervention (n = 292-2 135) et témoins (n = 611-1 452) dans l'ensemble des études; ER élevée estimée pour les deux groupes dans chaque étude ^a				Faible ^{b,c}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les infections persistantes par le VPH par rapport à deux doses
Infection prévalente à VPH et types de vaccins (suivi de 11 ans)							
1 (17)	Analyse a posteriori de l'ECR	1/62 (1,6 %)	2/112 (1,8 %)	RR 1,11 (0,10-11,97)	2 de plus pour 1 000 (15 de moins à 177 de plus)	Faible ^{d,e}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les infections prévalentes par le VPH par rapport à deux doses
Infection incidente à VPH avec des types de vaccins (suivi de 10 à 11 ans)							
2 (16,17)	Analyse a posteriori de l'ECR	Le nombre d'événements varie d'une étude à l'autre (n [une dose] = 112-2 858; n [deux doses] = 62-2 166), car le risque de référence des événements varie d'une étude à l'autre. Toutefois, les estimations de l'ER pour chaque groupe sont semblables d'une étude à l'autre ^f				Faible ^{d,e}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les infections incidentes par le VPH par rapport à deux doses
Titres d'anticorps (suivi de 2 à 16 ans)							
1 (22)	ECR	310	310	Ratio des MGT allant de 0,11 (0,09-0,14) à 0,21 (0,16-0,26)	s.o.	Élevée	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne une réponse immunitaire plus faible par rapport à deux doses
2 (21,23)	Analyse a posteriori de l'ECR	Nombre de participants différent entre les groupes d'intervention et témoins, dans toutes les études. Toutefois, l'ampleur et la direction de l'effet sont cohérentes dans toutes les études				Élevée	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne une réponse immunitaire plus faible par rapport à deux doses
Anomalies histologiques et cytologiques (suivi de 10 ans)							
1 (16)	Analyse a posteriori de l'ECR	1/1 128 (0,9 %)	4/1 511 (2,6 %)	RR 2,99 (0,33-26,80)	2 de plus pour 1 000 (1 de moins à 23 de plus)	Faible ^{b,e}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les anomalies du col de l'utérus par rapport à deux doses
CIN2+ (suivi de 10 ans)							
1 (16)	Analyse a posteriori de l'ECR	0/1 128 (0 %)	0/1 511 (0 %)	Non estimable	Non estimable	Faible ^{b,g}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans la CIN2 par rapport à deux doses
Cancer associé au VPH (suivi de 10 ans)							
1 (16)	Analyse a posteriori de l'ECR	0/1 128 (0 %)	0/1 511 (0 %)	Non estimable	Non estimable	Très faible ^{b,h,i}	Données insuffisantes pour déterminer l'association
Verrues anogénitales (suivi d'environ 2,5 ans)							
1 (21)	Étude d'observation	42/8 046 (0,5 %)	69/9 898 (0,7 %)	RR _{la} 0,74 (0,35-1,60)	2 de plus pour 1 000 (5 de moins à 4 de plus)	Faible ^{e,k}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans le risque de verrues anogénitales par rapport à deux doses
Papillomatose respiratoire récurrente d'apparition juvénile							
s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.

Abbréviations : CIN, néoplasie cervicale intra-épithéliale; ECR, essai contrôlé randomisé; ER, efficacité réelle du vaccin; IC, intervalle de confiance; MGT, moyenne géométrique des titres; RR, risque relatif; RRIa, risque relatif instantané ajusté; s.o., sans objet; VPH, virus du papillome humain

^a Résultats cohérents observés dans les études, les deux études incluses estimant que l'ER à une ou deux doses est aussi élevée. Une étude a estimé l'ER à 93,4 % (IC à 95 % : 81,1 %-99,1 %) et 93,7 % (IC à 95 % : 78,9 %-99,8 %) et l'autre a estimé l'ER à 95,1 % (IC à 95 % : 73,2 %-99,8 %) et 89,6 % (IC à 95 % : 68,9 %-97,5 %) pour les groupes à une et deux doses, respectivement. La définition de l'infection persistante était semblable d'une étude à l'autre

^b Déclassée d'un niveau en raison de certaines préoccupations concernant les biais dus aux facteurs de confusion et à la sélection des résultats rapportés

^c Déclassée d'un niveau en raison de l'imprécision, du faible nombre d'événements et d'un IC à 95 % qui englobe un bénéfice potentiel, l'absence d'effet et un effet nocif potentiel

^d Déclassée d'un niveau en raison de problèmes de biais dus à des facteurs de confusion

^e Déclassée d'un niveau en raison de l'imprécision et d'un IC à 95 % qui englobe un bénéfice potentiel, l'absence d'effet et un effet nocif potentiel

^f Le risque de référence d'infection incidente pour une ou deux doses n'était pas le même dans les deux études incluses. Cependant, l'ER estimée pour les groupes à une et deux doses des essais était semblable d'une étude à l'autre, l'une d'entre elles ayant rapporté une ER de 54,1 % (IC à 95 % : 41,8 %-64,1 %) et 59 % (IC à 95 % : 46,9 %-69,1 %) et l'autre ayant rapporté une ER de 53,9 % (IC à 95 % : -57,1 %-92,4 %) et 58,4 % (IC à 95 % : -110,9 %-97,9 %) pour les groupes à une et deux doses, respectivement

^g Déclassée d'un niveau en raison de l'imprécision, la taille optimale de l'information n'ayant pas été atteinte

^h Déclassée de deux niveaux en raison de préoccupations sérieuses concernant le caractère indirect, du faible nombre d'événements et de la période de suivi. Un suivi de 10 ans est insuffisant pour déterminer l'effet sur l'incidence du cancer

ⁱ Déclassée d'un niveau en raison de préoccupation sur l'imprécision. Aucun événement et la taille optimale de l'information n'a pas été atteinte

^j Les rapports de risque à été ajusté en fonction de la race ou de l'ethnie, du plan de santé (site), de l'âge à l'inscription au plan de santé, de l'âge au début de la période d'étude, de l'âge à la première donnée probante d'activité sexuelle probable (selon les critères de l'ensemble de données et d'informations sur l'efficacité des soins de santé, HEDIS), de l'âge à la première dose de vaccin contre le VPH (ou de la date du substitut), du nombre de mois d'inscription au plan de santé, de l'inscription à Medicaid, de l'utilisation de contraceptifs oraux ou des antécédents de tests de grossesse, de chlamydia ou de gonorrhée

^k Déclassée d'un niveau en raison de certaines préoccupations concernant les biais, notamment dus à des facteurs de confusion, à la sélection des participants à l'étude et à la sélection des résultats rapportés



Tableau 4 : Résumé des résultats de la comparaison entre une dose unique et trois doses de vaccin contre le VPH

Nombre d'études	Devis d'étude	Nombre d'événements/ nombre de participants		Effet		Certitude des données probantes	Commentaires
		Trois doses	Une dose	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)		
Infection persistante à VPH avec des types de vaccins (suivi de 4 à 10 ans)							
2 (15,16)	Analyse a posteriori de l'ECR	Un faible nombre d'événements dans les groupes d'intervention (n = 292–2 135) et témoins (n = 1 460–11 104) dans l'ensemble des études; ER élevée estimée pour les deux groupes dans chaque étude ^a				Faible ^{b,c}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les infections persistantes par le VPH par rapport à trois doses
Infection prévalente à VPH et types de vaccins (suivi de 11 ans)							
1 (17)	Analyse a posteriori de l'ECR	27/1 365 (2,0 %)	2/112 (1,8 %)	RR 0,90 (0,22–3,75)	2 de moins pour 1 000 (15 de moins à 54 de plus)	Faible ^{d,e}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les infections prévalentes par le VPH par rapport à trois doses
Infection incidente à VPH avec des types de vaccins (suivi de 10 à 11 ans)							
2 (16,17)	Analyse a posteriori de l'ECR	Le nombre d'événements varie d'une étude à l'autre (n [une dose] = 112–2 858; n [deux doses] = 1 365–2 019), car le risque de référence des événements varie d'une étude à l'autre ^f				Faible ^{d,e}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les infections incidentes par le VPH par rapport à trois doses
Titres d'anticorps (suivi de 2 à 16 ans)							
1 (22)	ECR	310	310	Ratio des MGT allant de 0,06 (0,05–0,07) à 0,19 (0,15–0,24)	s.o.	Élevée	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne une réponse immunitaire plus faible par rapport à trois doses
2 (21,23)	Analyse a posteriori de l'ECR	Nombre de participants différent entre les groupes d'intervention et témoins, dans toutes les études. Toutefois, l'ampleur et la direction de l'effet sont cohérentes dans toutes les études				Élevée	Une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne une réponse immunitaire plus faible par rapport à trois doses
Anomalies histologiques et cytologiques (suivi de 10 ans)							
1 (16)	Analyse a posteriori de l'ECR	1/1 037 (0,9 %)	4/1 511 (2,6 %)	RR 2,75 (0,31–24,53)	2 de plus pour 1 000 (1 de moins à 23 de plus)	Faible ^{b,e}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans les anomalies du col de l'utérus par rapport à trois doses
CIN2+ (suivi de 10 ans)							
1 (16)	Analyse a posteriori de l'ECR	0/1 037 (0 %)	0/1 511 (0 %)	Non estimable	Non estimable	Faible ^{b,g}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans la CIN2 par rapport à trois doses
Cancer associé au VPH (suivi de 10 ans)							
1 (16)	Analyse a posteriori de l'ECR	0/1 037 (0 %)	0/1 511 (0 %)	Non estimable	Non estimable	Très faible ^{b,h,i}	Données insuffisantes pour déterminer l'association
Verrues anogénitales (suivi d'environ 2,5 ans)							
1 (21)	Étude d'observation	91/57 287 (0,2 %)	69/9 898 (0,7 %)	RRIa ^j 0,63 (0,37–1,09)	3 de plus pour 1 000 (1 de moins à 4 de plus)	Low ^{e,k}	Une dose unique de vaccin contre le VPH peut n'entraîner que peu ou aucune différence dans le risque de verrues anogénitales par rapport à trois doses
Papillomatose respiratoire récurrente d'apparition juvénile							
s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.

Abréviations : CIN, néoplasie cervicale intra-épithéliale; ECR, essai contrôlé randomisé; ER, efficacité réelle du vaccin; IC, intervalle de confiance; MGT, moyenne géométrique des titres; RR, risque relatif; RRIa, risque relatif instantané ajusté; s.o., sans objet; VPH, virus du papillome humain

^a Résultats cohérents observés dans les études, les deux études incluses estimant que l'ER à une ou trois doses est aussi élevée. Une étude a estimé l'ER à 93,4 % (IC à 95 % : 81,1 %–99,1 %) et 90,3 % (IC à 95 % : 71,9 %–98,5 %) et l'autre a estimé l'ER à 95,1 % (IC à 95 % : 73,2 %–99,8 %) et 87,0 % (IC à 95 % : 83,7 %–89,7 %) pour les groupes à une et trois doses, respectivement. La définition de l'infection persistante était semblable d'une étude à l'autre

^b Déclassée d'un niveau en raison de certaines préoccupations concernant les biais dus aux facteurs de confusion et à la sélection des résultats rapportés

^c Déclassée d'un niveau en raison de l'imprécision, du faible nombre d'événements et d'un IC à 95 % qui englobe un bénéfice potentiel, l'absence d'effet et un effet nocif potentiel

^d Déclassée d'un niveau en raison de problèmes de biais dus à des facteurs de confusion

^e Déclassée d'un niveau en raison de l'imprécision et d'un IC à 95 % qui englobe un bénéfice potentiel, l'absence d'effet et un effet nocif potentiel

^f Le risque de référence d'infection incidente pour une et trois doses n'était pas le même dans les deux études incluses, tout comme l'ER estimée pour l'une des études incluses. L'ER estimée pour les groupes à une et deux doses des essais était de 54,1 % (IC à 95 % : 41,8 %–64,1 %) et 54,7 % (IC à 95 % : 40,9 %–65,0 %) dans une étude et 53,9 % (IC à 95 % : –57,1 %–92,4 %) et 84,9 % (IC à 95 % : 69,8 %–93,2 %) dans l'autre, pour les groupes à une et deux doses, respectivement. La différence d'ER rapportée peut être au moins partiellement expliquée par le faible nombre d'événements et de participants dans le groupe à dose unique

^g Déclassée d'un niveau en raison de l'imprécision, la taille optimale de l'information n'ayant pas été atteinte

^h Déclassée de deux niveaux en raison de préoccupations sérieuses concernant le caractère indirect, du faible nombre d'événements et de la période de suivi. Un suivi de 10 ans est insuffisant pour déterminer l'effet sur l'incidence du cancer

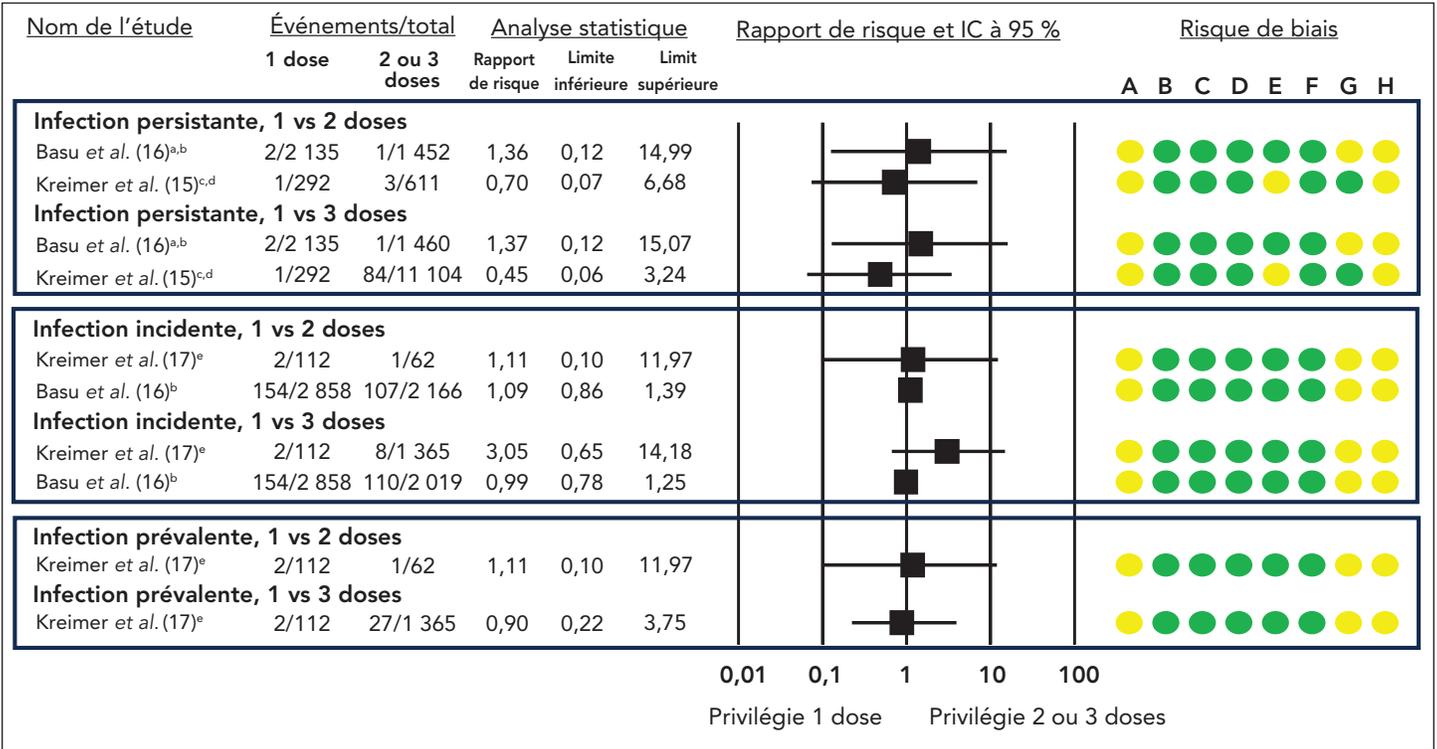
ⁱ Déclassée d'un niveau en raison de préoccupation sur l'imprécision. Aucun événement et la taille optimale de l'information n'a pas été atteinte

^j Les rapports de risque a été ajusté en fonction de la race ou de l'ethnie, du plan de santé (site), de l'âge à l'inscription au plan de santé, de l'âge au début de la période d'étude, de l'âge à la première donnée probante d'activité sexuelle probable (selon les critères de l'ensemble de données et d'informations sur l'efficacité des soins de santé HEDIS), de l'âge à la première dose de vaccin contre le VPH (ou de la date du substitut), du nombre de mois d'inscription au plan de santé, de l'inscription à Medicaid, de l'utilisation de contraceptifs oraux ou des antécédents de tests de grossesse, de chlamydia ou de gonorrhée

^k Déclassée d'un niveau en raison de certaines préoccupations concernant les biais, notamment dus à des facteurs de confusion, à la sélection des participants à l'étude et à la sélection des résultats rapportés

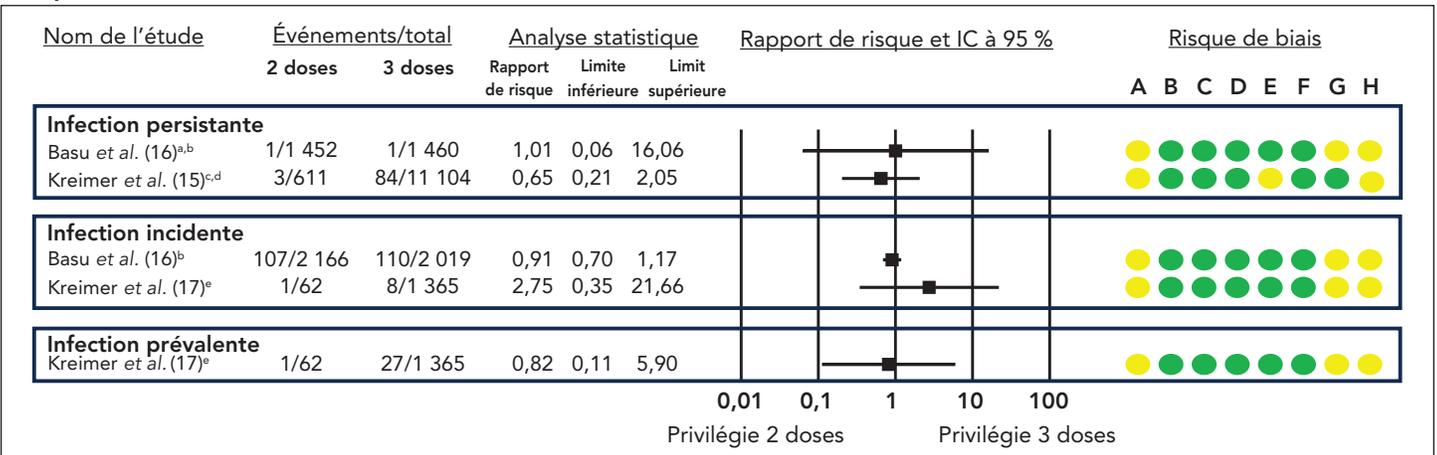


Figure 2 : Rapports de risque et IC à 95 % pour les infections à VPH persistantes, prévalentes et incidentes de type vaccinal, une dose unique comparée à deux ou trois doses^{a,b,c,d,e}



Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; IC, intervalle de confiance; VPH, virus du papillome humain
^a Infection persistante définie par la détection d'une infection de type vaccinal dans deux échantillons consécutifs prélevés à au moins 10 mois d'intervalle
^b Suivi sur 10 ans
^c Infection persistante définie par au moins deux tests positifs de type vaccinal à au moins 300 jours d'intervalle, sans aucun résultat négatif intermédiaire
^d Suivi sur quatre ans
^e Suivi sur 11 ans
Légende du risque de biais : A) biais dû à des facteurs de confusion, B) biais dans la sélection des participants à l'étude, C) biais dans la classification des interventions, D) biais dû à un écart par rapport aux interventions prévues, E) biais dû à des données manquantes, F) biais dans la mesure des résultats, G) biais dû à la sélection des résultats rapportés, H) risque global de biais

Figure 3 : Rapports de risque et IC à 95 % pour les infections persistantes, prévalentes et incidentes à VPH, comparaison entre deux doses et trois doses^{a,b,c,d,e}



Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; IC, intervalle de confiance; VPH, virus du papillome humain
^a Infection persistante définie par la détection d'une infection de type vaccinal dans deux échantillons consécutifs prélevés à au moins 10 mois d'intervalle
^b Suivi sur 10 ans
^c Infection persistante définie par au moins deux tests positifs de type vaccinal à au moins 300 jours d'intervalle, sans aucun résultat négatif intermédiaire
^d Suivi sur quatre ans
^e Suivi sur 11 ans
Légende du risque de biais : A) biais dû à des facteurs de confusion, B) biais dans la sélection des participants à l'étude, C) biais dans la classification des interventions, D) biais dû à un écart par rapport aux interventions prévues, E) biais dû à des données manquantes, F) biais dans la mesure des résultats, G) biais dû à la sélection des résultats rapportés, H) risque global de biais



trois doses ont réalisé des analyses a posteriori pour estimer également l'ER d'un calendrier à dose unique, les deux études faisant état d'une ER semblable pour tous les calendriers de vaccination, jusqu'à 10 (16) ou 11 ans (17) (faible certitude des données probantes; tableau 3 et tableau 4, figure 2 et figure 3).

L'essai de vaccination au Costa Rica (CVT) a été conçu au départ pour tester l'efficacité d'un calendrier à trois doses de CERVARIX® chez les femmes de 18 à 25 ans (par rapport à un vaccin témoin contre l'hépatite A). Cependant, environ 20 % des participantes n'ont pas terminé leur calendrier à trois doses, principalement en raison d'une grossesse ou d'un renvoi pour colposcopie, créant ainsi des cohortes qui ont reçu un calendrier à dose unique ou à deux doses. Après 11 ans de suivi, l'ER contre l'infection prévalente à VPH16/18 était semblable chez les personnes ayant reçu une dose unique (82,1 %; IC à 95 % : 40,2 %–97,0 %), deux doses (83,8 %; IC à 95 % : 19,5 %–99,2 %) ou trois doses (80,2 %; IC à 95 % : 70,7 %–87,0 %) (17).

Des résultats semblables ont également été observés dans l'étude du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en Inde, qui avait été conçue au départ pour comparer deux et trois doses de GARDASIL® chez des jeunes filles de 10 à 18 ans. Toutefois, de nombreuses participantes n'ont pas suivi l'intégralité du calendrier vaccinal, le gouvernement indien ayant suspendu en 2010 le recrutement de jeunes filles pour les essais sur le VPH. L'efficacité réelle du vaccin contre l'infection persistante à VPH16/18 était semblable chez les femmes ayant reçu une dose unique (95,4 %; IC à 95 % : 85 %–99,1 %), deux doses (93,1 %; IC à 95 % : 77,3 %–99,8 %) ou trois doses (93,3 %; IC à 95 % : 77,5 %–99,7 %) après 10 ans de suivi (16).

Efficacités potentielle et réelle contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Parmi les études incluses, seul l'essai du CIRC (16) a fourni des données sur l'effet des différents calendriers de vaccination contre le VPH sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus et les cancers liés au VPH. Après 10 ans de suivi, 16/4 626 (0,3 %) des femmes non vaccinées ont présenté une néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) de grade 1, contre 4/1 511 (0,3 %), 1/1 128 (0,1 %) et 1/1 037 (0,1 %) dans les groupes ayant reçu une dose unique, deux doses et trois doses, respectivement. Aucun cas de CIN2 ou plus n'a été observé dans les groupes vaccinés, quel que soit le nombre de doses reçues, alors que 5/4 626 femmes (0,1 %) du groupe non vacciné ont présenté une CIN2 ou plus importante. De plus, aucun cas de cancer lié au VPH n'a été observé dans aucun des groupes.

Une évaluation GRADE des données probantes disponibles a conclu qu'il pourrait y avoir peu ou aucune différence dans les risques d'anomalies du col de l'utérus ou de CIN2+ entre les calendriers à dose unique et les calendriers à deux ou trois doses (faible certitude des données probantes; tableau 3 et tableau 4).

Efficacités potentielle et réelle contre les verrues anogénitales

Il n'existe actuellement aucune donnée probante d'essai clinique comparant l'effet d'une dose unique à celui de deux ou trois doses sur le risque de VAG. Cependant, une étude d'observation menée aux États-Unis (n = 64 517) a comparé le risque de VAG chez les participantes ayant reçu une dose unique à celles n'ayant reçu aucune dose, deux doses ou trois doses de GARDASIL® (21). Les taux d'incidence pondérés par le score de propension étaient de 761,9 (IC à 95 % : 685,5–849,1), 256,6 (IC à 95 % : 161,8–432,3), 194,2 (IC à 95 % : 108,0–386,4) et 161,8 (IC à 95 % : 124,4–214,6) pour 100 000 années-personnes dans les groupes non vaccinés, avec une, deux et trois doses, respectivement. Les rapports de risque (RR) pondérés par le score de propension n'ont montré aucune différence statistiquement importante entre les groupes, avec des RR de 0,74 (IC à 95 % : 0,35–1,60) et 0,63 (IC à 95 % : 0,37–1,09) pour deux et trois doses (par rapport à une), respectivement (aucune comparaison directe entre les groupes à deux et trois doses).

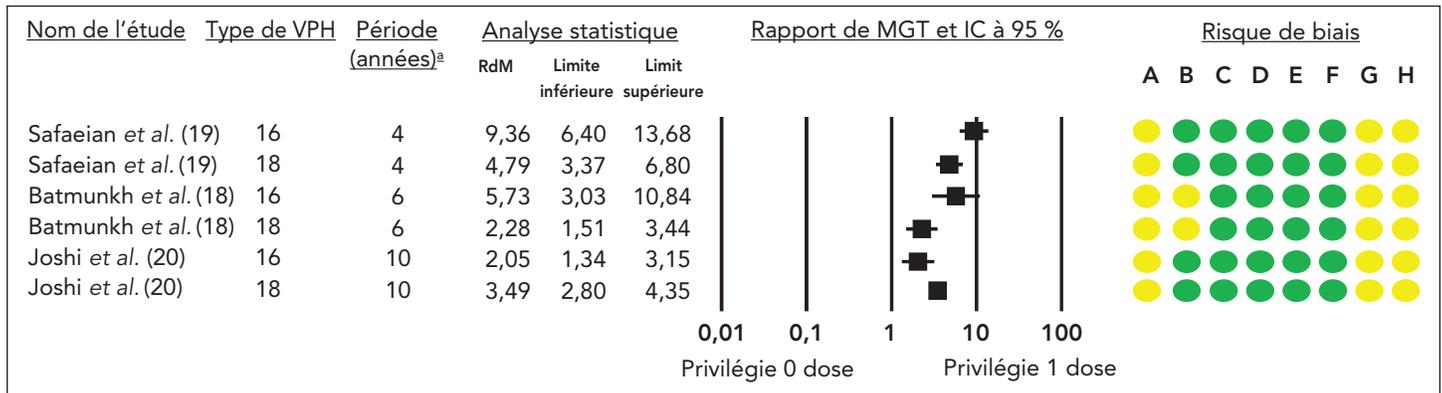
Une évaluation GRADE des données probantes disponibles a conclu qu'une dose unique de vaccin contre le VPH réduit probablement le risque de VAG par rapport à l'absence de vaccin (certitude modérée des données probantes; tableau 2), et qu'il peut n'y avoir que peu ou aucune différence de risque par rapport à un calendrier à deux ou trois doses (certitude faible des données probantes; tableau 3 et tableau 4).

Titres d'anticorps

Une évaluation GRADE des données probantes disponibles a conclu qu'une dose unique de vaccin contre le VPH entraîne une réponse immunitaire accrue par rapport à l'absence de vaccin (18–20) (degré de certitude élevé; tableau 2, **figure 4**), et une réponse immunitaire moindre par rapport à deux ou trois doses (degré de certitude élevé; tableau 3 et tableau 4, **figure 5**).

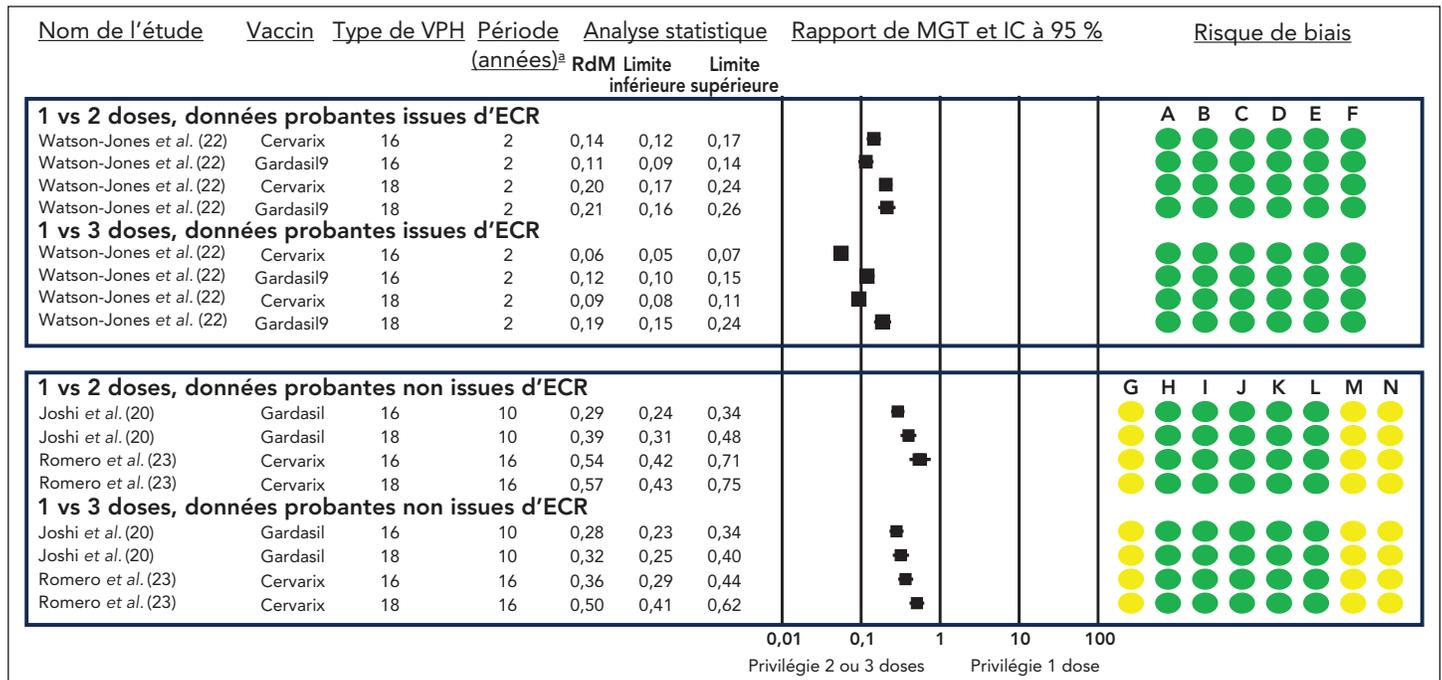
L'étude DoRIS (Dose Reduction Immunobridging and Safety study) menée en Tanzanie a randomisé des filles de 9 à 14 ans (n = 930) pour recevoir une, deux ou trois doses de CERVARIX® ou de GARDASIL®9 (22). Les titres d'anticorps étaient statistiquement considérablement plus faibles chez les receveurs d'une dose que chez les receveurs de deux ou trois doses pour les deux vaccins (figure 5). Cependant, bien que des titres plus faibles aient été observés pour le calendrier à dose unique, la réponse en anticorps s'est maintenue au cours de la deuxième année (fin de l'étude). Chez les personnes ayant reçu deux doses de GARDASIL®9, les titres d'anticorps n'étaient pas inférieurs à ceux des personnes ayant reçu trois doses. Toutefois, ils étaient considérablement plus faibles (et la non-infériorité n'a pas été atteinte) chez les personnes ayant reçu deux doses de CERVARIX® (**figure 6**).

Figure 4 : Rapport des moyennes géométriques des titres et IC à 95 % de la comparaison entre une dose unique et aucune dose^a



Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; IC, intervalle de confiance; MGT, moyenne géométrique des titres; RdM, rapport des moyennes; VPH, virus du papillome humain
^a Seule la période finale fournie par chaque étude est affichée
 Légende du risque de biais : A) biais dû à des facteurs de confusion, B) biais dans la sélection des participants à l'étude, C) biais dans la classification des interventions, D) biais dû à un écart par rapport aux interventions prévues, E) biais dû à des données manquantes, F) biais dans la mesure des résultats, G) biais dû à la sélection des résultats rapportés, H) risque global de biais

Figure 5 : Rapport des moyennes géométriques des titres et IC à 95 % de la comparaison entre une dose unique et deux ou trois doses^a



Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; IC, intervalle de confiance; MGT, moyenne géométrique des titres; RdM, rapport des moyennes; VPH, virus du papillome humain
^a Seule la période finale fournie par chaque étude est affichée
 Légende du risque de biais : A) risque de biais découlant du processus de randomisation, B) risque de biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues, C) risque de biais dû à des données manquantes sur le résultat, D) risque de biais dans la mesure du résultat, E) risque de biais dans la sélection du résultat rapporté, F) risque global de biais, G) biais dû à des facteurs de confusion, H) biais dans la sélection des participants à l'étude, I) biais dans la classification des interventions, J) biais dû à un écart par rapport aux interventions prévues, K) biais dû à des données manquantes, L) biais dans la mesure des résultats, M) biais dû à la sélection du résultat rapporté, N) risque global de biais

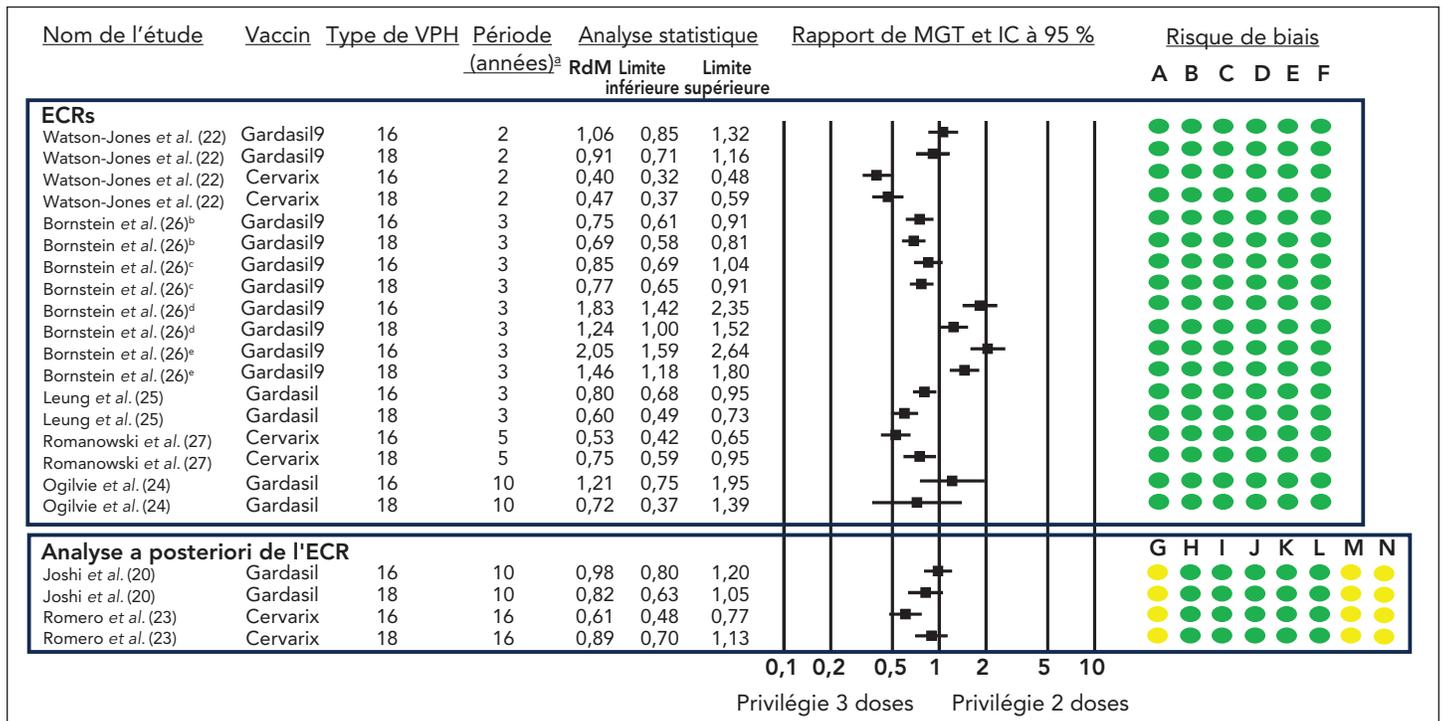
Deux analyses a posteriori des essais CVT et du CIRC (données jusqu'à 16 (23) et 10 (21), respectivement) ont donné des résultats semblables à ceux de l'étude DoRIS, avec un calendrier à dose unique produisant des titres d'anticorps inférieurs, mais soutenus (certitude élevée des données probantes; tableau 3 et tableau 4, figure 5).

Plusieurs ECR fournissent des données comparant les titres d'anticorps d'un calendrier à deux doses par rapport à un calendrier à trois doses (figure 6). Le suivi à long terme d'un ECR

canadien chez des filles de 9 à 13 ans recevant GARDASIL® a démontré une réponse en anticorps non inférieure avec deux doses pour les infections à VPH6, VPH11 et VPH16, dix ans après la vaccination (la non-infériorité n'a pas été atteinte pour le VPH18) (24). Un autre ECR portant sur des filles de 9 à 14 ans et recevant GARDASIL® a mis en évidence une réponse immunitaire non inférieure pour les infections à VPH16 et VPH18, trois ans après la vaccination (25). Un ECR multinational utilisant GARDASIL®9 a randomisé des filles de 9 à 14 ans pour recevoir deux doses (à 6 ou 12 mois d'intervalle) ou trois doses (à



Figure 6 : Rapport des moyennes géométriques des titres et IC à 95 % de la comparaison entre deux doses et trois doses^{a,b,c,d,e}



Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; IC, intervalle de confiance; MGT, moyenne géométrique des titres; RdM, rapport des moyennes; VPH, virus du papillome humain

^a Seule la période finale fournie par chaque étude est affichée

^b Garçons, intervalle de six mois

^c Filles, intervalle de six mois

^d Garçons, intervalle de 12 mois

^e Filles, intervalle de 12 mois

Légende du risque de biais : A) risque de biais découlant du processus de randomisation, B) risque de biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues, C) risque de biais dû à des données manquantes sur le résultat, D) risque de biais dans la mesure du résultat, E) risque de biais dans la sélection du résultat rapporté, F) risque global de biais, G) biais dû à des facteurs de confusion, H) biais dans la sélection des participants à l'étude, I) biais dans la classification des interventions, J) biais dû à un écart par rapport aux interventions prévues, K) biais dû à des données manquantes, L) biais dans la mesure des résultats, M) biais dû à la sélection du résultat rapporté, N) risque global de biais

6 mois d'intervalle), alors que les garçons de 9 à 14 ans ont été randomisés pour recevoir deux doses à 6 ou 12 mois d'intervalle. Alors que les receveurs de deux doses à six mois d'intervalle présentaient généralement des taux d'anticorps inférieurs ou semblables à ceux des receveurs de trois doses, les receveurs de deux doses à 12 mois d'intervalle présentaient généralement des taux d'anticorps supérieurs ou semblables à ceux des receveurs de trois doses en six mois, trois ans après la vaccination (26), ce qui suggère que l'intervalle entre les doses pourrait être plus important que le nombre de doses. Enfin, dans un ECR portant sur des femmes de 9 à 25 ans ayant reçu CERVARIX®, les titres d'anticorps contre le VPH16 et le VPH18 se sont avérés légèrement plus élevés après un calendrier à trois doses qu'après un calendrier à deux doses, indépendamment des cohortes d'âges (9 à 14 ans et 15 à 25 ans), cinq ans après la vaccination. Cependant, aucun test de non-infériorité n'a été réalisé (27).

Discussion

L'efficacité réelle, l'efficacité potentielle et l'immunogénicité des différents calendriers de vaccination contre le VPH ont été examinées. Les données probantes disponibles suggèrent que

l'ER d'une dose unique contre l'infection par le VPH peut être semblable à celle de deux ou trois doses. Les titres d'anticorps indiquent toutefois une réponse immunitaire plus faible avec une seule dose qu'avec deux ou trois doses. Actuellement, il n'existe pas de corrélation établie concernant la protection contre le VPH. La pertinence clinique de cette diminution de la réponse immunitaire est donc inconnue. L'interprétation des résultats d'autres paramètres cliniques, tels que les risques de CIN et de cytologie anormale, reste difficile en raison des limites des études incluses. Outre les données probantes actuellement disponibles décrites ci-dessus, qui incluent un suivi jusqu'à 16 ans après la vaccination en fonction de l'étude et du résultat de la protection clinique, des données de suivi plus longues sont attendues dans les années à venir dans le cadre de plusieurs études importantes. Alors que les essais continuent d'accumuler des données, le suivi restera important lorsque les participants atteindront l'âge où le risque de référence d'anomalies du col de l'utérus et de cancers associés augmente, les données relatives à ces résultats étant actuellement limitées. Deux autres ECR menés au Costa Rica sont en cours et devraient produire des estimations de l'ER à dose unique chez les femmes de 12 à 16 ans et de 18 à 30 ans d'ici 2025 et 2026, respectivement (28,29).



Limites

Les données actuelles présentent plusieurs limites. Les données se limitent principalement aux adolescentes et aux jeunes femmes, et portent essentiellement sur l'infection du col de l'utérus par le VPH et les précurseurs du cancer du col de l'utérus. Cependant, plusieurs autres cancers sont attribuables aux infections à VPH (i.e., d'autres cancers anogénitaux et des cancers de la tête et du cou) (2), pour lesquels il n'existe pas de données à l'heure actuelle. Bien qu'il n'y ait aucune donnée d'essais cliniques sur l'ER d'une dose unique de vaccin chez les hommes, plusieurs études d'observation rétrospectives portent sur les deux sexes biologiques. Toutefois, seules deux études font état de résultats répartis par sexe, aucune ne faisant état d'une différence de risque d'infection par le VPH entre les différents calendriers de vaccination chez les hommes (30,31). Aucune des deux études n'a pu être incluse, car elles ont toutes deux été considérées comme présentant un risque sérieux de biais. Il est possible que des niveaux d'anticorps ou des facteurs immunologiques différents soient nécessaires pour la protection des voies génitales féminines et masculines, ainsi que pour la protection contre les verrues et le cancer de la tête, du cou et de l'anus. Les futures recherches sur l'ER à dose unique contre le VPH et d'autres cancers liés au VPH, y compris les essais où les résultats cliniques sont évalués parmi les populations masculines, seront importantes pour la prise de décision en matière de santé publique. Les données sur l'effet d'un calendrier à dose unique chez les personnes immunodéprimées sont également limitées. Seule une étude d'observation fournissant des données pour ce groupe a été recensée, et aucune différence n'a été observée dans l'incidence de cytologie cervicale anormale entre les calendriers de vaccination chez les femmes séropositives. Cette étude a cependant été considérée comme présentant un risque sérieux de biais et n'a donc pas été retenue (32).

Conclusion

Les données cliniques actuelles sur les calendriers réduits de vaccination contre le VPH sont prometteuses. Un suivi à plus long terme des participants aux essais cliniques, ainsi que la surveillance des résultats dans le monde réel dans les pays où le passage à des calendriers à dose unique a déjà eu lieu, peuvent aider à mieux comprendre la durée de la protection contre l'infection par le VPH conférée par des calendriers d'administration à dose réduite. De plus, lorsqu'on envisage des changements de programme au niveau de la population, plusieurs facteurs supplémentaires devront probablement être pris en compte, notamment l'incidence sur l'acceptabilité et l'adoption du vaccin contre le VPH, ainsi que sur les inégalités en matière de santé et l'accès au vaccin.

Déclaration des auteurs

J. M. — Conceptualisation, méthodologie, analyse formelle, conservation des données, rédaction de la version originale
N. F. — Conceptualisation, méthodologie, analyse formelle, conservation des données, rédaction-révision et édition

M. S. — Conceptualisation, méthodologie, conservation des données, rédaction-révision et édition, supervision
V. D. — Conceptualisation, méthodologie, rédaction-révision et édition, supervision
S. A. — Conceptualisation, méthodologie, analyse formelle, conservation des données, rédaction-révision et édition
A. J. — Conceptualisation, méthodologie, analyse formelle, conservation des données, rédaction-révision et édition
C. Y. — Conceptualisation, conservation des données, rédaction-révision et édition
K. G. — Conceptualisation, conservation des données, rédaction-révision et édition
K. Y. — Conceptualisation, méthodologie, rédaction-révision et édition, supervision
M. T. — Conceptualisation, méthodologie, rédaction-révision et édition, supervision

Intérêts concurrents

Aucun.

Remerciements

Nous tenons à remercier les services de bibliothèque de l'Agence de la santé publique du Canada et le Groupe de travail du CCNI sur le VPH pour leur contribution.

Financement

Ce travail a été soutenu par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Canada. Summary Report 2023. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CAN.pdf?t=1565188933974>
2. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer, 2023. Ottawa, ON : 2023. https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2023-statistics/2023_pdf_fr.pdf?ev=35356763d37244d5be508bedc671d974&hash=A629A769289B87B2E98EA935CF958FD7&_gl=1*1wk3stm*_gcl_au*MTY3NTc0MDE4Ni4xNzE4ODI3Mzly



3. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, Schafer S, Park IU, Bloch KC, Unger ER, Whitney E, Julian P, Scahill MW, Abdullah N, Levine D, Johnson ML, Steinau M, Markowitz LE; HPV-IMPACT Working Group. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States - 2008-2012. *Vaccine* 2015;33(13):1608–13. DOI PubMed
4. Ogilvie GS, Naus M, Money DM, Dobson SR, Miller D, Krajden M, van Niekerk DJ, Coldman AJ. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: an ecological analysis. *Int J Cancer* 2015;137(8):1931–7. DOI PubMed
5. Gouvernement du Canada. Vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) : Guide canadien d'immunisation. Ottawa, ON : Gouvernement du Canada; 2017. [Consulté le 29 janv. 2024]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-9-vaccin-contre-virus-papillome-humain.html>
6. World Health Organization Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. (SAGE). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. Geneva, CH: WHO; 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365350/WER9750-eng-fre.pdf>
7. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme. 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>
8. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. (ATAGI). HPV vaccine – fact sheet outlining changes under the national immunisation program in 2023. ATAGI; 2023. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-02/hpv-vaccine-fact-sheet-outlining-changes-under-the-national-immunisation-program-in-2023.pdf>
9. National Immunisation Advisory Committee. (NIAC). Recommendations regarding HPV vaccine dosage. 2022. https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2022/10/20220906_NIAC-Recommendations-re.-HPV-vaccine-dosage-1.pdf
10. Henschke N, Bergman H, Buckley B, Cogo E, Petkovic J, Probyn K, Sguassero Y, Rodriguez IA, Sebastianski M, Yamato T, Villanueva G. Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. *Cochrane Response*; 2022. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccinec14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf?sfvrsn=174858f6_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccinec14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf?sfvrsn=174858f6_1)
11. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. 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;2019(11):CD013479. DOI PubMed
12. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490. DOI PubMed
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. DOI PubMed
14. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, Galloway DA, Pinder LF, Donnell D, N Wakhungu I, Biwott C, Kimanathi S, Heller KB, Kanjilal DG, Pacella D, Morrison S, A Rechkina E, L Cherne S, Schaafsma TT, McClelland RS, Celum C, Baeten JM, Mugo NR; KEN SHE Study Team. Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. *Nat Med* 2023;29(12):3224–32. DOI PubMed



15. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, Garland SM, Herrero R, David MP, Wheeler CM, González P, Jiménez S, Lowy DR, Pinto LA, Porras C, Rodriguez AC, Safaeian M, Schiffman M, Schiller JT, Schussler J, Sherman ME, Bosch FX, Castellsague X, Chatterjee A, Chow SN, Descamps D, Diaz-Mitoma F, Dubin G, Germar MJ, Harper DM, Lewis DJ, Limson G, Naud P, Peters K, Poppe WA, Ramjattan B, Romanowski B, Salmeron J, Schwarz TF, Teixeira JC, Tjalma WA; Costa Rica Vaccine Trial Study Group Authors; PATRICIA Study Group Authors; HPV PATRICIA Principal Investigators/Co-Principal Investigator Collaborators; GSK Vaccines Clinical Study Support Group. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol* 2015;16(7):775–86. [DOI PubMed](#)
16. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, Verma Y, Esmey PO, Poli UR, Shah A, Zomawia E, Pimple S, Jayant K, Hingmire S, Chiwate A, Divate U, Vashist S, Mishra G, Jadhav R, Siddiqi M, Sankaran S, Prabhu PR, Kannan TP, Varghese R, Shastri SS, Anantharaman D, Gheit T, Tommasino M, Sauvaget C, Pillai MR, Sankaranarayanan R. 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 Oncol* 2021;22(11):1518–29. [DOI PubMed](#)
17. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, Wagner S, Boland J, Schussler J, Lowy DR, Chanock S, Roberson D, Sierra MS, Tsang SH, Schiffman M, Rodriguez AC, Cortes B, Gail MH, Hildesheim A, Gonzalez P, Pinto LA; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(10):1038–46. [DOI PubMed](#)
18. Batmunkh T, Dalmau MT, Munkhsaikhan ME, Khorolsuren T, Namjil N, Surenjav U, Toh ZQ, Licciardi PV, Russell FM, Garland SM, Mulholland K, von Mollendorf C. A single dose of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination. *Vaccine* 2020;38(27):4316–24. [DOI PubMed](#)
19. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, Lowy DR, Wacholder S, Schiffman M, Rodriguez AC, Herrero R, Kemp T, Shelton G, Quint W, van Doorn LJ, Hildesheim A, Pinto LA; CVT Group. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(11):1242–50. [DOI PubMed](#)
20. Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, Bhatla N, Panicker G, Butt J, Rani Reddy Poli U, Malvi SG, Esmey PO, Lucas E, Verma Y, Shah A, Zomawia E, Pimple S, Jayant K, Hingmire S, Chiwate A, Divate U, Vashist S, Mishra G, Jadhav R, Siddiqi M, Sankaran S, Pillai Rameshwari Ammal Kannan T, Kartha P, Shastri SS, Sauvaget C, Radhakrishna Pillai M, Waterboer T, Müller M, Sehr P, Unger ER, Sankaranarayanan R, Basu P. Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine* 2023;41(1):236–45. [DOI PubMed](#)
21. Hariri S, Schuler MS, Naleway AL, Daley MF, Weinmann S, Crane B, Newcomer SR, Tolsma D, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health-plan enrollees, United States. *Am J Epidemiol* 2018;187(2):298–305. [DOI PubMed](#)
22. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, Pinto L, Mutani P, Indangasi J, Kemp T, Hashim R, Kamala B, Wiggins R, Songoro T, Connor N, Mbwanji G, Pavon MA, Lowe B, Mmbando D, Kapiga S, Mayaud P, de SanJosé S, Dillner J, Hayes RJ, Lacey CJ, Baisley K. 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 Glob Health* 2022;10(10):e1473–84. [DOI PubMed](#)
23. Romero B, Herrero R, Porras C. Durability of HPV-16/18 antibodies 16 years after a single dose of the bivalent HPV vaccine: The Costa Rica HPV vaccine trial. 35th International Papillomavirus Conference. 2023.
24. Donken R, Dobson SR, Marty KD, Cook D, Sauvageau C, Gilca V, Dionne M, McNeil S, Krajdén M, Money D, Kellner J, Scheifele DW, Kollmann T, Bettinger JA, Liu S, Singer J, Naus M, Sadarangani M, Ogiilvie GS. Immunogenicity of 2 and 3 doses of the quadrivalent human papillomavirus vaccine up to 120 months postvaccination: follow-up of a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020;71(4):1022–9. [DOI PubMed](#)
25. Leung TF, Liu AP, Lim FS, Thollot F, Oh HM, Lee BW, Rombo L, Tan NC, Rouzier R, De Simoni S, Suryakiran P, Hezareh M, Thomas F, Folschweiller N, Struyf F. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9-14 years: results to month 36 from a randomized trial. *Vaccine* 2018;36(1):98–106. [DOI PubMed](#)



26. Bornstein J, Roux S, Kjeld Petersen L, Huang LM, Dobson SR, Pitisuttithum P, Diez-Domingo J, Schilling A, Ariffin H, Tytus R, Rupp R, Senders S, Engel E, Ferris D, Kim YJ, Tae Kim Y, Kurugol Z, Bautista O, Nolan KM, Sankaranarayanan S, Saah A, Luxembourg A. Three-Year Follow-up of 2-Dose Versus 3-Dose HPV Vaccine. *Pediatrics* 2021;147(1):e20194035. [DOI PubMed](#)
27. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, Schulze K, Hillemanns P, Suryakiran P, Thomas F, Struyf F. 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. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(1):20–9. [DOI PubMed](#)
28. National Cancer Institute. Single-dose HPV vaccination for the prevention of cervical cancer in young adult women in Costa Rica, the PRISMA ESCUDDO trial (PRISMA). 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05237947>
29. Porras C, Sampson JN, Herrero R, Gail MH, Cortés B, Hildesheim A, Cyr J, Romero B, Schiller JT, Montero C, Pinto LA, Schussler J, Coronado K, Sierra MS, Kim JJ, Torres CM, Carvajal L, Wagner S, Campos NG, Ocampo R, Kemp TJ, Zuniga M, Lowy DR, Avila C, Chanock S, Castrillo A, Estrada Y, Barrientos G, Monge C, Oconitrillo MY, Kreimer AR. Rationale and design of a double-blind randomized non-inferiority clinical trial to evaluate one or two doses of vaccine against human papillomavirus including an epidemiologic survey to estimate vaccine efficacy: the Costa Rica ESCUDDO trial. *Vaccine* 2022;40(1):76–88. [DOI PubMed](#)
30. Chandler E, Ding L, Gorbach P, Franco EL, Brown DA, Widdice LE, Bernstein DI, Kahn JA. Epidemiology of any and vaccine-type anogenital human papillomavirus among 13-26-year-old young men after HPV vaccine introduction. *J Adolesc Health* 2018;63(1):43–9. [DOI PubMed](#)
31. Widdice LE, Bernstein DI, Franco EL, Ding L, Brown DR, Ermel AC, Higgins L, Kahn JA. Decline in vaccine-type human papillomavirus prevalence in young men from a Midwest metropolitan area of the United States over the six years after vaccine introduction. *Vaccine* 2019;37(45):6832–41. [DOI PubMed](#)
32. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, Yao TJ, Jacobson DL, Patel K, Purswani M, Seage GR; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. *Clin Infect Dis* 2019;69(7):1183–91. [DOI PubMed](#)