

# Résumé général des données probantes actuelles publiées, portant sur la vaccination à dose unique contre le PVH.

**Le cancer du col de l'utérus est une cause principale de décès attribuable au cancer chez les femmes vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Plus d'un demi-million de nouveaux cas et 266 000 décès surviennent chaque année, dont plus de 85 % dans les PRFI.**

Le nombre grandissant de données probantes porte à croire qu'une dose unique de vaccin contre le papillomavirus humain (PVH) pourrait déclencher une réponse immunitaire pour protéger contre une infection incidente et persistante par le PVH ; cette infection est la condition préalable nécessaire pour le développement de lésions cervicales et, à plus long terme, du cancer du col de l'utérus.

Des essais cliniques, des études observationnelles et des analyses de modélisation sont en cours pour évaluer l'efficacité, l'immunogénicité, l'efficacité et le rapport coût-efficacité de la vaccination à dose unique contre le PVH. Si elle s'avère efficace, la vaccination à dose unique contre le PVH pourrait faciliter l'élaboration de nouvelles options pour les programmes nationaux actuels, tout en simplifiant

l'administration du vaccin et en réduisant les coûts des programmes. Pour les PRFI qui ont tardé à introduire les vaccins contre le PVH en raison d'obstacles financiers, logistiques ou autres, un schéma de vaccination à dose unique contre le PVH pourrait accélérer l'introduction des vaccins contre le PVH dans les calendriers nationaux de vaccination, ce qui pourrait permettre de protéger davantage de filles contre le cancer du col de l'utérus et les autres maladies liées au PVH.

Le présent résumé présente une revue exhaustive et une évaluation des données probantes actuelles publiées en faveur d'un schéma de vaccination à dose unique contre le PVH. La revue a été menée par des chercheurs du Consortium d'évaluation des vaccins contre le PVH à dose unique.



## Contexte

### Vaccins contre le PVH et calendriers

La prévention du développement du cancer du col de l'utérus est maintenant possible grâce à la vaccination avec l'un des trois vaccins homologués : le vaccin bivalent (2vPVH), le vaccin quadrivalent (4vPVH) et le vaccin nonavalent (9vPVH).

Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande deux doses de vaccin contre le PVH pour les filles âgées de 9 à 14 ans, avec une flexibilité en termes de dosage pour la dose 2 dès 5 mois après la dose 1. Les filles âgées de 15 ans ou plus et les filles immunodéprimées, y compris celles qui sont infectées par le VIH, devraient continuer à recevoir trois doses, conformément aux recommandations initiales en matière de dosage.

## Données probantes actuelles

### Immunogénicité des vaccins contre le PVH

Les vaccins contre le PVH sont très efficaces et, depuis leur introduction, ils ont considérablement réduit les infections à PVH de type vaccinal et les lésions cervicales précancéreuses. Les réponses d'anticorps fortes, cohérentes et durables aux trois vaccins contre le PVH sont bien documentées. Chez les jeunes femmes en bonne santé qui n'étaient pas infectées auparavant, les vaccins contre le PVH offrent une protection de près de 100 % contre les lésions cervicales précancéreuses et certaines contre les verrues génitales. Les réponses immunitaires chez les filles et les garçons préadolescents sont encore plus fortes. La stabilité des réponses d'anticorps aujourd'hui observée, plus de 10 ans après la vaccination, est sans précédent pour un vaccin sous-unitaire. Ce type de réponse d'anticorps est évident, même après l'administration d'un vaccin contre le PVH à dose unique, comme en témoignent les données d'observation de plusieurs études cliniques.

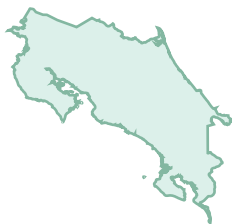
### Essais cliniques

En avril 2018, on ne disposait d'aucune donnée sur l'immunogénicité, l'efficacité ou l'efficience d'un schéma de vaccination à dose unique contre le PVH, en comparaison aux schémas à deux ou trois doses provenant d'études randomisées spécialement conçues pour comparer des groupes à une, deux ou trois doses.

Les données d'observation provenant des essais contrôlés randomisés ci-après, où les participantes n'ont pas respecté leur schéma de deux ou trois doses, montrent qu'un vaccin contre le PVH à dose unique peut protéger contre une infection persistante par le PVH avec les génotypes du vaccin, et générer une réponse immunitaire protectrice.

### Études portant sur l'efficacité du vaccin contre le PVH à dose unique

**Essai pour le vaccin contre le PVH au Costa Rica.** Des analyses post hoc de la démonstration de principe ont indiqué que chez les femmes qui n'avaient reçu qu'une seule dose de 2vPVH, le vaccin avait une efficacité similaire au cas de celles qui avaient reçu trois doses, quatre ans après la vaccination. Ce résultat a été soutenu par des données sur l'immunogénicité, montrant des titres d'anticorps stables chez les personnes ayant reçu une dose unique au cours de la même période. Après un



suivi d'une durée moyenne de sept ans, des taux tout aussi faibles d'infections par le PVH et de légères diminutions, s'il y en a eu, des taux d'anticorps du PVH par groupe de dose ont été observés. Une analyse post hoc combinée à l'essai PATRICIA, un essai distinct portant sur l'efficacité du 2vPVH, a également donné à penser qu'une dose avait la même efficacité que trois doses.

**DONNÉES PROBANTES ACTUELLES PUBLIÉES,  
PORTANT SUR LA VACCINATION À DOSE UNIQUE CONTRE LE PVH.**

## À propos du consortium d'évaluation des vaccins contre le PVH à dose unique

Le Consortium d'évaluation des vaccins contre le PVH à dose unique regroupe neuf grands instituts de recherche indépendants qui collaborent pour rassembler et synthétiser les données probantes existantes et évaluer de nouvelles données sur le potentiel de la vaccination à dose unique contre le PVH. L'objectif du consortium est d'évaluer ces données probantes, afin d'éclairer les orientations des débats politiques et des programmes au niveau mondial, ainsi que de mieux faire connaître et comprendre leurs implications.

Au fur et à mesure que le projet se déroule, le consortium coordonne les groupes scientifiques concernés et évalue les nouvelles données dès qu'elles deviennent disponibles. Les spécialistes de la modélisation au sein du consortium produisent de nouvelles données probantes au moyen de méta-analyses des données existantes et d'analyses exploratoires visant à estimer l'impact et le rapport coût-efficacité des schémas à dose unique, par rapport à d'autres schémas posologiques pour éclairer la prise de décisions. Une fois par an, le consortium procèdera à la mise à jour de la base de données probantes pendant toute la durée du projet (de 2018 à 2021).

Les membres du consortium travaillent en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé et Gavi, l'Alliance du vaccin, pour partager et discuter du fondement des données probantes. Le consortium fera également appel à des parties prenantes aux niveaux régionaux et nationaux pour recueillir leurs avis sur les implications possibles de la vaccination à dose unique contre le PVH dans les pays.



**Essai portant sur le vaccin contre le PVH en Inde.** La population étudiée a été suivie et observée pendant sept ans, ce qui a permis de comparer les filles qui ont reçu une dose, celles qui ont reçu deux doses à deux ou six mois d'intervalle, et celles qui ont reçu les trois doses. La fréquence des infections incidentes par le PVH était semblable, indépendamment du nombre de doses de vaccin reçues, et aucune infection persistante par le PVH 16 n'a été détectée dans aucun groupe de dose. La réponse des anticorps après l'administration d'une dose unique de 4vPVH a également été mesurée dans le cadre d'une étude de cohorte et d'observation portant sur plusieurs groupes de dosage ayant reçu le vaccin contre le PVH en Inde ; étude qui comprenait un grand nombre de personnes à qui une dose unique a été administrée.

## Études d'immunogénicité portant sur le vaccin contre le PVH à dose unique

**Étude effectuée en Ouganda.** La Moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps neutralisants après l'administration d'une ou de deux doses du vaccin bivalent 2vPVH, mesurée trois ans après la dernière dose, n'atteignait pas le seuil pour être déclarée non inférieure à trois doses. Toutefois, les taux de la MGT chez les adolescentes qui n'ont reçu qu'une dose unique en Ouganda étaient encore plus élevés que chez les femmes qui ont reçu une dose unique de 2vPVH lors de l'essai réalisé au Costa Rica ; chez ces femmes, l'efficacité du vaccin a été observée, quatre ans après la vaccination. De plus, en Ouganda, même si les réponses immunitaires étaient inférieures dans le groupe recevant une dose unique, elles étaient quatre fois plus élevées que l'infection naturelle.



**Étude effectuée à Fidji.** L'analyse principale consistait à comparer les MGT des anticorps neutralisants (AcN) spécifiques du PVH contre les PVH 6, 11, 16 et 18 chez les filles qui avaient déjà reçu une ou deux doses de 4vPVH, à ceux des filles ayant reçu trois doses. Les personnes ayant reçu une dose du vaccin 4vPVH présentaient des titres des AcN considérablement inférieurs à ceux ayant reçu deux ou trois doses ; les titres étaient de 5 à 30 fois plus élevés que chez les filles non vaccinées. On n'a observé aucune différence entre les titres des filles ayant reçu la dose 1 et la dose 2, à moins ou à plus de six mois d'intervalle, et ceux des filles ayant reçu deux doses. Après l'administration d'une dose supplémentaire de 2vPVH, six ans après l'administration d'une dose de 4vPVH, les titres des AcN pour les PVH 16 et 18 ont augmenté de 46 à 84 fois dans le groupe ayant reçu une seule dose (ce qui suggère une forte réponse anamnestic) et ne sont pas très différents des groupes ayant reçu deux et trois doses.

## Études observationnelles non liées à l'essai, liens avec le registre et autres études

Une revue systématique de la littérature a été récemment effectuée sur l'efficacité de la vaccination contre le PVH, ceci en fonction du nombre de doses provenant des études publiées entre le 1er janvier 2007 et le 15 juin 2017.

Le principal résultat évalué était l'efficacité de la vaccination contre le PVH, en comparant l'incidence ou la prévalence des critères d'évaluation liés au PVH entre les patients vaccinés avec un nombre différent de doses (trois contre aucune, deux contre aucune, une contre aucune, trois contre deux, trois contre une, deux contre une) de vaccin 4vPVH ou 2vPVH. La plupart des études réalisées après l'homologation, lesquelles ont examiné l'efficacité du vaccin contre le PVH en fonction du nombre de doses, font état de la plus grande efficacité de ce vaccin avec trois doses. Cependant, certaines études n'ont signalé aucune différence statistiquement significative entre deux et trois doses.

Dans six études (y compris les études portant sur les deux vaccins), on a observé une efficacité significative de la vaccination à dose unique contre le PVH dans certaines analyses. La revue systématique a également relevé les divers biais de ces études dus aux différences entre les personnes qui ont reçu une série complète de vaccins et celles qui n'en ont pas reçu.

D'autres études prospectives sur l'efficacité réelle de la vaccination contre le PVH, avec un examen des personnes vaccinées avant l'activité sexuelle et une utilisation de méthodes visant à réduire les sources potentielles de biais et de confusion, peuvent aider à éclairer la politique vaccinale.

## Données probantes de modélisation

Les analyses de modélisation ont été largement utilisées pour évaluer les impacts sur la santé et l'épidémiologie, les impacts sur le budget et le rapport coût-efficacité des stratégies de prévention des maladies liées au PVH dans le monde. Il existe peu d'analyses de modélisation qui évaluent la vaccination à dose unique contre le PVH, ainsi que celles qui utilisent des données provenant de pays à revenu élevé. Les analyses initiales indiquent que s'il est question de choisir entre l'absence de vaccination et l'administration d'une dose unique, c'est la dose unique qui peut avoir des effets bénéfiques sur la santé et offrir un bon rapport qualité-prix. Cela s'applique même si l'efficacité du vaccin est inférieure à celle de deux doses ou plus, pourvu qu'une dose de protection dure au moins 10 ans. S'il faut choisir entre la vaccination à une dose ou à deux doses, la seconde dose devient l'option la plus rentable, si elle permet de prolonger la protection jusqu'au moins 20 ans.

Les données probantes émergentes sur l'efficacité et la durabilité des vaccins provenant des études en cours, et l'extension de ces analyses à des milieux présentant des profils épidémiologiques, démographiques et comportementaux plus variables, seront essentielles pour combler d'importantes lacunes en ce qui concerne l'impact et les bénéfices de la vaccination à dose réduite contre le PVH.

## Données probantes à venir

D'autres données probantes sont encore nécessaires pour déterminer si une dose unique de vaccin contre le PVH peut fournir un niveau d'efficacité suffisant et durable contre une infection persistante par le PVH, afin de soutenir une recommandation concernant les changements de politique en faveur d'une stratégie de vaccination à dose unique.

Des essais prospectifs randomisés et contrôlés fourniront des données définitives sur la question de savoir si une dose unique de vaccin contre le PVH peut protéger contre l'infection persistante par le PVH et fourniront des données d'immunobridging aux essais lors desquels l'efficacité a été démontrée.

Des essais sont en cours au Costa Rica (ESCUDDO), en Gambie (HANDS), et en Tanzanie (DoRIS), et débiteront bientôt au Kenya (KEN-SHE). Les études ayant pour but un impact à grande échelle seront réalisées en Arménie et en Thaïlande. Les essais ESCUDDO et KEN-SHE répartiront de façon aléatoire les jeunes femmes selon un schéma à dose unique.

Les essais HANDS, DoRIS, et KEN-SHE effectueront une transition immunologique vers des essais d'efficacité, et un dosage immunologique commun sera utilisé pour tous les vaccins, afin de comparer directement la réponse immunitaire, indépendamment du vaccin reçu. De plus, des données à plus long terme sur la réponse immunitaire continueront d'être fournies par les essais menés sur le vaccin et réalisés au Costa Rica et en Inde, ainsi que des observations à plus long terme sur l'efficacité du vaccin.

En plus, la prochaine revue systémique de la littérature évaluera l'immunogénicité d'une dose par rapport à deux ou trois doses de vaccins contre le PVH, l'efficacité d'une dose par rapport à deux ou trois doses de régimes de vaccins anti-PVH contre l'infection à PVH, les verrues anogénitales et les critères d'évaluation de la maladie liée au PVH. Le consortium reprendra également la revue systématique de la littérature au fur et à mesure que de nouvelles études seront publiées et que de nouvelles données probantes seront renforcées par une méta-analyse des études d'impact sur la population ; ceci pour accroître la robustesse de l'analyse avec des échantillons plus importants, surtout pour les groupes à dose unique.

Les données probantes générées par les futurs travaux de modélisation seront axées sur l'intégration de nouvelles données d'essai, de données ne provenant pas d'essai et de données sur l'efficacité dans les modèles existants, ainsi que sur la réalisation d'analyses fondées sur des modèles dans les PRFI avec des comportements sexuels et profils épidémiologiques différents.

Les données probantes pour la vaccination contre le PVH selon un schéma à dose unique sont encourageantes. Les limites des études antérieures commencent à être surmontées grâce à de nouvelles études, à des analyses de données plus approfondies et à une diffusion plus large des données probantes. Le Consortium d'évaluation des vaccins contre le PVH à dose unique continuera de surveiller la base de données probantes, de la mettre à jour chaque année et de partager les résultats à grande échelle.



Photo : PATH/Mike Wang

### Vaccin contre le PVH à dose unique CONSORTIUM D'ÉVALUATION

Le consortium, placé sous la coordination de PATH, est composé de l'Université de Harvard, de la London School of Hygiene & Tropical Medicine, de l'Université de Laval, de l'Université de la Colombie-Britannique, de la US Centers for Disease Control and Prevention, de la US National Cancer Institute, de la Wits Reproductive Health and HIV Institute et de l'Organisation Mondiale de la Santé.

En plus des membres du consortium, les représentants des institutions ci-après jouent le rôle de conseillers : le Centre international de recherche sur le cancer ; l'Unité du Conseil de recherches médicales de la Gambie, à la LSHTM ; l'Institut national de santé publique du Mexique ; l'Institut national de santé publique du Québec ; les services de cytologie à Victoria, en Australie ; l'Université de Washington, aux États-Unis ; et l'Institut international de recherche sur les vaccins, en Corée du Sud

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

Pour obtenir des informations sur le Consortium d'évaluation des vaccins contre le PVH à dose unique et pour accéder à la revue intégrale des données probantes actuelles, consultez le site suivant : [RHO.org/singledosehpv](http://RHO.org/singledosehpv).

Les questions relatives à ce projet peuvent être adressées à : PATH Dr D. Scott LaMontagne 2201 Westlake Avenue, Suite 200 Seattle, WA, 98121, United States [slamontagne@path.org](mailto:slamontagne@path.org) Septembre 2018