



## Contents

- 465 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014

## Sommaire

- 465 Vaccins contre le papillomavirus humain: note de synthèse de l'OMS, octobre 2014

## Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014

### Introduction

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

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

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

This document replaces the first WHO position paper on vaccines against diseases caused by human papillomaviruses (HPV), published in 2009. It focuses primarily on the prevention of cervical cancer, but also considers the broader spectrum of cancers and other diseases preventable by HPV vaccination. In April

## Vaccins contre le papillomavirus humain: note de synthèse de l'OMS, octobre 2014

### Introduction

Conformément à son mandat qui est de fournir des conseils aux Etats Membres sur les questions relatives aux politiques sanitaires, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies qui ont des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes de synthèse, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle, résument les considérations générales essentielles sur les maladies et vaccins concernés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial.

Ces notes sont soumises à des experts à l'extérieur et à l'intérieur de l'OMS et sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des éléments disponibles. Une description du processus suivi pour l'élaboration des notes de synthèse sur les vaccins est disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf).

Ces notes sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le grand public.

Ce document remplace la première note d'information de l'OMS sur les vaccins contre les maladies dues à des papillomavirus humains (PVH), publiée en 2009. Elle porte principalement sur la prévention des cancers du col de l'utérus, mais passe également en revue le large spectre des cancers et autres maladies évitables par la vaccination anti-PVH. En avril 2014, le SAGE a

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

10.2014  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

2014, SAGE reviewed the most recent developments in the field of HPV vaccines and the available information concerning HPV vaccine schedules in females.<sup>1</sup> Evidence presented at this meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>. The principle change in the WHO position since 2009 concerns the number of doses of vaccine recommended for different age groups.

## Background

HPV is the most common viral infection of the reproductive tract and is the cause of a range of conditions in both females and males, including precancerous lesions that may progress to become cancerous. Although the majority of HPV infections do not cause symptoms or disease and resolve spontaneously, persistent infection with high-risk HPV genotypes may result in disease. In women, persistent infection with specific oncogenic types of HPV (most frequently types 16 and 18) may lead to precancerous lesions which, if untreated, may progress to cervical cancer.

## Epidemiology of HPV infection and HPV-related diseases

*HPV prevalence in cervical specimens from women:* Based on a meta-analysis, the adjusted HPV prevalence worldwide among women with normal cytological findings was estimated to be 11.7% (95% confidence interval (CI): 11.6–11.7%).<sup>2</sup> The highest adjusted prevalence was found in sub-Saharan African regions (24%; 95% CI: 23.1–25.0%), Latin America and the Caribbean (16.1%; 95% CI: 15.8–16.4%), Eastern Europe (14.2%; 95% CI: 14.1–14.4%), and south-eastern Asia (14%; 95% CI: 13.0–15.0). However, country-specific adjusted HPV prevalence in cervical specimens ranged from 1.6% to 41.9% worldwide. Age-specific HPV prevalence peaked at younger ages (<25 years) with a prevalence of 21.8% (95% CI: 21.3–22.3%, crude) and 24.0% (95% CI: 23.5–24.5%, adjusted), with a lower prevalence plateau at middle-ages. In Central and South America an increase in prevalence at older ages (≥45 years) was documented. In some low-income countries in Asia and Africa HPV prevalence is very similar in women in all age groups.<sup>3</sup> HPV types 16 and 18 were the most frequent types worldwide, with HPV-16 the most common type in all regions. HPV-18 and other oncogenic types, such as types 31, 39, 51, 52, 56, 58, and 59, had similar prevalence and were among the most common HPV types after HPV-16.<sup>2</sup> Women infected with a given HPV type may be co-infected or subsequently infected with several types which may cause cervical lesions.<sup>4</sup>

examiné les données les plus récentes dans le domaine des vaccins anti-PVH et les informations disponibles sur les calendriers d'administration de ces vaccins chez les femmes.<sup>1</sup> Les éléments présentés lors de cette réunion sont consultables à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>. Le principal changement dans la position de l'OMS depuis 2009 concerne le nombre de doses de vaccin recommandé pour les différentes tranches d'âge.

## Généralités

Les PVH sont la cause la plus courante d'infection virale des voies reproductives et provoque une large palette d'affections chez les femmes comme chez les hommes, dont des lésions précancéreuses susceptibles d'évoluer vers la cancérisation. Bien que la majorité des infections à PVH ne causent ni symptôme, ni pathologie, et se résolvent spontanément, une infection persistante par un génotype à haut risque de ces virus peut entraîner une maladie. Chez les femmes, une infection persistante par des types oncogènes spécifiques de PVH (le plus souvent les types 16 et 18) peut conduire à des lésions précancéreuses qui, en l'absence de traitement, sont susceptibles d'évoluer vers un cancer du col de l'utérus.

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

*Prévalence des PVH dans les échantillons cervicaux féminins:* à partir d'une méta-analyse, on a estimé la prévalence ajustée des PVH dans le monde chez les femmes présentant des résultats cytologiques normaux à 11,7% (intervalle de confiance (IC) à 95%: 11,6-11,7%).<sup>2</sup> La plus forte prévalence ajustée a été observée dans certaines régions d'Afrique subsaharienne (24%; IC à 95%: 23,1-25,0%), en Amérique latine et dans les Caraïbes (16,1%; IC à 95%: 15,8-16,4%), en Europe orientale (14,2%; IC à 95%: 14,1-14,4%) et en Asie du Sud-Est (14%; IC à 95%: 13,0-15,0). Néanmoins, la prévalence des PVH ajustée par pays dans les échantillons cervicaux variait de 1,6% à 41,9% à travers le monde. La prévalence des VPH selon l'âge culminait dans les tranches d'âge les plus jeunes (<25 ans), avec des valeurs de 21,8% (IC à 95%: 21,3-22,3%) pour le chiffre brut et de 24,0% (IC à 95%: 23,5-24,5%) pour le chiffre ajusté, puis atteignait un plateau plus bas aux âges moyens. En Amérique centrale et en Amérique du Sud, une augmentation de cette prévalence dans les tranches d'âge les plus vieilles (≥45 ans) a été attestée. Dans certains pays à faible revenu d'Asie et d'Afrique, la prévalence du PVH reste très similaire chez les femmes dans toutes les tranches d'âge.<sup>3</sup> Les PVH de types 16 et 18 étaient les plus fréquents à l'échelle mondiale. Le PVH 16 était le plus courant sur l'ensemble des régions et le PVH-18 ainsi que les autres types oncogènes 31, 39, 51, 52, 56, 58 et 59 présentaient une prévalence analogue et faisaient partie des types les plus courants après le PVH-16.<sup>2</sup> Les femmes infectées par un type donné de PVH peuvent être co-infectées ou infectées ultérieurement par plusieurs autres types, capables de provoquer des lésions du col.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> See [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/), accessed July 2014.

<sup>2</sup> Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. 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>3</sup> Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*, 2007;121:621–632.

<sup>4</sup> Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw K, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*, 2007; 2:15. doi:10.1186/1750-9378-2-15.

<sup>1</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/), consultée en juillet 2014.

<sup>2</sup> Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. 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>3</sup> Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*, 2007;121:621–632.

<sup>4</sup> Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw K, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*, 2007; 2:15. doi:10.1186/1750-9378-2-15.

*HPV prevalence in men:* A systematic review of genital HPV among men in sub-Saharan Africa found that the prevalence of any HPV type ranges between 19.1% and 100%.<sup>5</sup> The estimated pooled prevalence of any HPV was 78.2% (95% CI: 54.2–91.6%) among HIV-positive men and 49.4% (95% CI: 30.4–68.6%) among HIV-negative men ( $p=0.0632$ ). No clear age trend was observed. The most common high-risk HPV types were HPV-16 and HPV-52, and HPV-6 was the most common low-risk HPV type in the general population.

A systematic review of genital HPV-DNA prevalence in men examined data generally limited to men >18 years of age from Europe and North America.<sup>6</sup> The estimated HPV prevalence in men peaked at slightly older ages than in women and remained constant or decreased slightly with increasing age. HPV prevalence was high in all regions but varied from 1% to 84% among low-risk men, and from 2% to 93% among high-risk men (e.g. sexually transmitted infection (STI) clinic attendees, HIV-positive males, and male partners of women with HPV infection or abnormal cytology). HIV-positive men who have sex with men showed the highest prevalence. Anal HPV infections are very common in men who have sex with men, and almost universal among those who are HIV-infected.<sup>7</sup>

A multicentre clinical trial (conducted in 18 countries from Africa, Asia-Pacific, Europe, Latin America and North America) examined the baseline prevalence of penile, scrotal, and perineal/perianal HPV infection in heterosexual men. The prevalence of any HPV type was 18.7% at the penis, 13.1% at the scrotum, 7.9% at the perineal/perianal region, and 21.0% at any site. HPV was most prevalent in African men and least prevalent in men from the Asia-Pacific region. Age was not associated with risk of positivity for HPV types 6, 11, 16, 18, or any tested HPV types. Having at least 3 lifetime female sexual partners had the greatest impact on HPV prevalence: odds ratio (OR) 3.2 (95% CI: 2.1–4.9) for HPV types 6, 11, 16, and 18; and OR 4.5 (95% CI: 3.3–6.1) for all HPV types tested.<sup>8</sup>

*HPV-associated cervical cancer in women:* Persistent infection with oncogenic, high-risk HPV genotypes is strongly associated with the development of cervical

*Prévalence du PVH chez l'homme:* une revue systématique des données sur les infections à PVH génitales chez les hommes en Afrique subsaharienne a constaté que la prévalence de ces virus, quel qu'en soit le type, se situait entre 19,1 et 100%.<sup>5</sup> La prévalence poolée estimée d'un PVH de type quelconque était de 78,2% (IC à 95%: 54,2-91,6%) chez les hommes positifs pour le VIH et de 49,4% (IC à 95%: 30,4-68,6%) parmi ceux négatifs pour le VIH ( $p=0,0632$ ). Aucune tendance claire en fonction de l'âge n'a été observée. Les types de PVH à haut risque les plus courants étaient le PVH-16 et le PVH-52, tandis que le type à faible risque le plus fréquent dans la population générale était le PVH-6.

Une revue systématique portant sur la prévalence de l'ADN des PVH génitaux chez l'homme a examiné des données se limitant généralement aux hommes >18 ans vivant en Europe ou en Amérique du Nord.<sup>6</sup> La prévalence estimée des PVH chez l'homme atteignait un maximum à des âges légèrement plus vieux que chez la femme et restait constante ou en faible diminution avec la progression en âge. Elle était élevée dans toutes les régions, mais variait de 1 à 84% chez les hommes à faible risque et de 2 à 93% chez les hommes à haut risque (hommes se présentant dans les dispensaires antivénéériens, séropositifs pour le VIH ou partenaires de femmes présentant une infection à VIH ou une cytologie anormale, par exemple). Les plus fortes valeurs de la prévalence ont été relevées chez les hommes positifs pour le VIH et ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes. Les infections à PVH anales sont très courantes chez les hommes ayant des rapports avec des personnes du même sexe et sont presque universellement présentes chez ceux qui en outre sont infectés par le VIH.<sup>7</sup>

Un essai clinique multicentrique (mené dans 18 pays d'Afrique, de la région Asie-Pacifique, d'Europe, d'Amérique latine et d'Amérique du Nord) a étudié la prévalence de référence des infections à PVH péniennes, scrotales et périnéales/péri-anales chez l'homme hétérosexuel. La prévalence des PVH, tous types confondus, était de 18,7% au niveau du pénis, de 13,1% pour le scrotum, de 7,9% dans la région périnéale/péri-anales et de 21,0% en un site quelconque. La plus forte prévalence des PVH chez l'homme était enregistrée en Afrique, tandis que la plus faible prévalence de ces virus s'observait chez les hommes de la région Asie-Pacifique. L'âge n'était pas associé à un risque de positivité pour les PVH des types 6, 11, 16, 18 ou de tout type testé. Avoir au moins 3 partenaires féminins sur la durée de vie était le facteur ayant la plus forte incidence sur la prévalence des PVH: odds ratio (OR) = 3,2 (IC à 95%: 2,1-4,9) pour les types 6, 11, 16 et 18 et OR = 4,5 (IC à 95%: 3,3-6,1) pour l'ensemble des types de PVH testés.<sup>8</sup>

*Cancer du col de l'utérus associé au PVH chez la femme:* il existe une association forte entre une infection persistante par un PVH appartenant à un génotype oncogène à haut risque et

<sup>5</sup> Olesen TB, Munk C, Christensen J, Andersen KK, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2014 May 7. doi: 10.1136/sextrans-2013-051456.

<sup>6</sup> Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*, 2011;48(6):540–552.

<sup>7</sup> Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Jul 3.

<sup>8</sup> Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*, 2011;203(1): 58–65.

<sup>5</sup> Olesen TB, Munk C, Christensen J, Andersen KK, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2014 May 7. doi: 10.1136/sextrans-2013-051456.

<sup>6</sup> Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*, 2011;48(6):540–552.

<sup>7</sup> Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Jul 3.

<sup>8</sup> Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*, 2011;203(1): 58–65.

cancer.<sup>9, 10</sup> The risk of developing squamous cell carcinoma of the cervix is about 400 times higher following infection with HPV-16 and about 250 times higher following infection with HPV-18 compared to the risk in uninfected women.<sup>11</sup> HPV-16 and HPV-18 were the most common HPV types in invasive cervical cancer during the period 1940–2007 with no statistically significant variations in their adjusted-relative contributions from 1940–1959 to 2000–2007 (HPV-16 from 61.5 to 62.1%, and HPV-18 from 6.9 to 7.2%).<sup>12</sup> HPV types 16, 18, 45, 31, 33, 52, and 58 account for approximately 90% of the squamous-cell carcinomas which are positive for HPV DNA.<sup>11</sup>

While infection with a high-risk oncogenic HPV type is the underlying cause of almost all cases of cervical cancer, these infections do not always cause cancer. Most women infected with high-risk HPV do not develop cancer because most infections are short-lived and spontaneous clearance of the virus usually occurs within 2 years. Infection with high-risk HPV persists only in a small percentage of women; only a small percentage of these chronic infections progress to pre-cancer and of these, even fewer will progress to invasive cancer. It is estimated that no more than 2% of all women in low-resource countries will develop cervical cancer during their lifetime.

A large majority (>80%) of cervical cancer cases occur in the less developed regions, where it accounts for almost 12% of all female cancers. High-risk regions, with estimated age-standardized cervical cancer rates >30 per 100 000, include eastern Africa (42.7), Melanesia (33.3), southern (31.5) and middle Africa (30.6). Rates are lowest in Australia/New Zealand (5.5) and Western Asia (4.4). There were an estimated 266 000 deaths from cervical cancer worldwide in 2012, accounting for 7.5% of all female cancer deaths.<sup>13</sup> Mortality rates vary 18-fold between different regions of the world, ranging from less <2 per 100 000 women in industrialized countries to >20 per 100 000 in some developing countries.<sup>13</sup> Properly implemented screening programmes contribute to the low mortality observed in some countries. Higher mortality rates in some countries are due at least in part to co-infection with HIV and other STIs.

*HPV-associated disease in men and women:* Anogenital HPV infection can result in malignant cancers or benign skin and mucosal tumours, including anogenital

l'apparition d'un cancer du col.<sup>9, 10</sup> Le risque de voir apparaître un carcinome épidermoïde est environ 400 fois plus important après une infection par le PVH-16 et près de 250 fois plus grand après une infection par le PVH-18 que chez une femme non infectée.<sup>11</sup> Le PVH 16 et le PVH-18 ont été les types de PVH les plus couramment impliqués dans le cancer du col utérin invasif sur la période 1940-2007, sans variation statistiquement significative de leurs contributions relatives ajustées entre les intervalles 1940-1959 et 2000-2007 (contribution du PVH 16 passant de 61,5 à 62,1% et contribution du PVH-18 passant de 6,9 à 7,2%).<sup>12</sup> Les types 16, 18, 45, 31, 33, 52 et 58 sont responsables d'approximativement 90% des carcinomes épidermoïdes positifs pour l'ADN du PVH.<sup>11</sup>

Si l'infection par un PVH oncogène d'un type à haut risque est la cause sous-jacente de presque tous les cas de cancer du col utérin, de telles infections n'entraînent pas toujours un cancer. La plupart des femmes infectées par un PVH à haut risque ne développent pas pour autant un cancer car la majorité de ces infections, ont une durée de vie courte et le virus s'élimine habituellement spontanément en l'espace de 2 ans. Les infections par des PVH à haut risque ne persistent que chez un faible pourcentage des femmes; seule une fraction réduite de ces infections chroniques évolue vers un pré-cancer et parmi ces pré-cancers, un nombre encore plus faible vers un cancer invasif. On estime que le pourcentage des femmes vivant dans des pays à faibles ressources qui contracteront un cancer du col utérin au cours de leur vie ne dépasse pas 2%.

La grande majorité (<80%) des cas de cancer du col apparaissent dans les régions les moins développées, où ils représentent près de 12% des cancers féminins. Les régions à haut risque, avec des taux de cancer du col estimés standardisés selon l'âge >30 pour 100 000, sont notamment l'Afrique orientale (42,7), la Mélanésie (33,3), l'Afrique septentrionale (31,5) et l'Afrique centrale (30,6). Les valeurs les plus basses sont atteintes en Australie/Nouvelle-Zélande (5,5) et en Asie occidentale (4,4). On estime à 266 000 le nombre de décès par cancer du col survenus dans le monde en 2012, ce qui représente 7,5% des décès féminins par cancer.<sup>13</sup> Les taux de mortalité varient d'un facteur allant jusqu'à 18 entre les différentes régions du monde, passant de <2 pour 100 000 femmes dans les pays industrialisés à >20 pour 100 000 femmes dans certains pays en développement.<sup>13</sup> Des programmes de dépistage convenablement mis en œuvre contribuent à la faible mortalité relevée dans certains pays. Les taux de mortalité plus élevés dans certains autres pays sont dus au moins en partie à une co-infection par le VIH ou d'autres infections sexuellement transmissibles (IST).

*Maladies associées aux PVH chez l'homme et la femme:* Les infections anogénitales par un PVH peuvent entraîner des cancers malins ou des tumeurs cutanées ou muco-sales bénignes,

<sup>9</sup> Walboomers JL, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

<sup>10</sup> Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

<sup>11</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>12</sup> Alemany L, de Sanjosé S, Tous S, Quint W, et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer*, 2014;135(1):88–95.

<sup>13</sup> Globocan 2012: <http://www.globocan.iarc.fr>, accessed July 2014.

<sup>9</sup> Walboomers JL, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

<sup>10</sup> Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

<sup>11</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>12</sup> Alemany L, de Sanjosé S, Tous S, Quint W, et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer*, 2014;135(1):88–95.

<sup>13</sup> Globocan 2012: <http://www.globocan.iarc.fr>, consulté en juillet 2014.

warts in males and females. Although a wide variety of HPV types can cause anogenital warts, types 6 and 11 account for up to 90% of all cases.<sup>14, 15</sup> A systematic review found that the overall reported annual incidence (for males and females combined) of anogenital warts (including new and recurrent) ranged from 160 to 289 per 100 000, with a median of 194.5 per 100 000. The estimated median annual incidence of new anogenital warts was 137 per 100 000 among males and 120.5 per 100 000 among females.<sup>16</sup>

HPV infection with certain specific HPV types is also the cause of a proportion of cancers of the anus, the oropharynx, the vulva and vagina, and of the penis. Incidence rates for these cancers are much lower than for cervical cancer (estimated global incidence of anal cancer approximately 1 per 100 000 with 27 000 cases per year).<sup>17</sup> Most anal squamous cell cancers (80%) are caused by HPV, usually HPV-16.<sup>18</sup>

### Pathogen

Human papilloma viruses belong to the family Papillomaviridae. The virions are non-enveloped and contain a double-stranded DNA genome. The genomic material is enclosed by an icosahedral capsid composed of major and minor structural proteins, L1 and L2, respectively. These viruses are highly tissue-specific and infect both cutaneous and mucosal epithelium. Based on the genomic sequence of L1, the gene that encodes the principal capsid protein, over 190 types of HPV have been identified and characterized by molecular analysis.<sup>19, 20</sup> These HPVs are classified according to their potential to induce cancer into high- and low-risk groups.

The International Agency for Research on Cancer currently defines 12 high-risk HPV types that are associated with cancers in humans (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) with additional types for which there is limited evidence of carcinogenicity (HPV types 68 and 73).<sup>18</sup> Distribution and prevalence of these HPV types in patients with cancer evolve over time and are generally consistent around the world.

dont des condylomes anogénitaux chez les individus des deux sexes. Même si des PVH de types très divers peuvent être à l'origine de condylomes anogénitaux, les types 6 et 11 sont responsables de jusqu'à 90% des cas.<sup>14, 15</sup> Une revue systématique a constaté que l'incidence globale (pour les hommes et les femmes) annuelle rapportée des condylomes anogénitaux (nouveaux et récurrents) allait de 160 à 289 pour 100 000, avec une valeur médiane de 194,5 pour 100 000. L'incidence médiane annuelle des nouveaux condylomes anogénitaux était estimée à 137 pour 100 000 chez les hommes et à 120,5 pour 100 000 chez les femmes.<sup>16</sup>

L'infection par certains types spécifiques de PVH est aussi la cause d'une fraction des cancers de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis. Les taux d'incidence de ces cancers sont beaucoup plus bas que ceux du cancer du col utérin (incidence mondiale estimée du cancer anal de 1 pour 100 000 environ, avec 27 000 cas par an).<sup>17</sup> La plupart des cancers épidermoïdes de l'anus (80%) sont dus à un PVH, habituellement le PVH-16.<sup>18</sup>

### Agent pathogène

Les papillomavirus humains appartiennent à la famille des Papillomaviridae. Les virions sont non enveloppés et contiennent un génome à ADN double brin. Le matériel génomique est enfermé dans une capsidie isocaédrique, comprenant les 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. D'après la séquence génomique de L1, le gène codant pour la principale protéine de capsidie, >190 types de PVH ont été identifiés et caractérisés par analyse moléculaire.<sup>19, 20</sup> Ces PVH sont classés en fonction de leur capacité à induire un cancer dans un groupe à haut risque et un groupe à faible risque.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (définit actuellement 12 types de PVH à haut risque, associés à des cancers chez l'homme (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), ainsi que des types supplémentaires pour lesquels on dispose de preuves limitées de carcinogénicité (PVH de types 68 et 73).<sup>18</sup> La distribution et la prévalence de ces types de PVH chez les patients cancéreux évoluent au cours du temps et sont généralement homogènes à travers le monde.

<sup>14</sup> Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, Langenberg A, Yen TS, Ralston R. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

<sup>15</sup> Sturegard E, Johansson H, Ekstrom J, Hasson BG, Johnsson A, Gustafsson E, Dillner J, Forslund O. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

<sup>16</sup> Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

<sup>17</sup> de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 607–615.

<sup>18</sup> International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: A review of human carcinogens: Biological agents. Vol 100B. Lyon, IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>, accessed September 2014).

<sup>19</sup> International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014 (<http://www.hpvcntr.se/html/refclones.html>, accessed September 2014).

<sup>20</sup> Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.

<sup>14</sup> Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, Langenberg A, Yen TS, Ralston R. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

<sup>15</sup> Sturegard E, Johansson H, Ekstrom J, Hasson BG, Johnsson A, Gustafsson E, Dillner J, Forslund O. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

<sup>16</sup> Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

<sup>17</sup> de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 607–615.

<sup>18</sup> International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: A review of human carcinogens: Biological agents. Vol 100B. Lyon, IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>, consulté en septembre 2014).

<sup>19</sup> International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014 (<http://www.hpvcntr.se/html/refclones.html>, consulté en septembre 2014).

<sup>20</sup> Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.

## Disease

The majority (70%–90%) of HPV infections with both high and low risk types are asymptomatic and resolve spontaneously within 1–2 years. In some instances, persistent infection with the high-risk types may ultimately progress to invasive carcinoma at the site of infection, mainly of the genital tract, if not detected and treated appropriately. Persistent HPV infection is a necessary cause of cervical cancer.<sup>10</sup>

Persistent HPV infection is defined by the presence of type-specific HPV DNA on repeated clinical biological samples over a period of time, usually 6 months, although this time period is not universally accepted.<sup>21</sup> About 5%–10% of all infected adult women will develop persistent infection. Persistent infections may progress towards premalignant squamous intra-epithelial lesions, classified histopathologically as cervical intra-epithelial neoplasia (CIN). CIN is grouped into 3 categories: CIN 1: mild dysplasia; CIN 2: moderate to marked dysplasia; and CIN 3: severe dysplasia to adenocarcinoma in situ.

The interval between the acquisition of HPV infection and progression to invasive carcinoma is usually about 10 years or longer. The basis for this progression is not well understood but the following predisposing conditions and risk factors include: HPV type – its degree of oncogenicity; immune status – higher susceptibility in people who are immunocompromised, such as those infected with HIV, and those receiving immunosuppressive therapy; co-infection with other STIs, such as herpes simplex, chlamydia and gonococcal infections; parity (number of babies born) and young age at first birth; tobacco smoking. Cervical cancer is the fourth most common cancer in women, and the seventh overall, with an estimated 528 000 new cases worldwide in 2012.<sup>13</sup> HIV-infected women have a higher prevalence of persistent HPV infection, often with multiple HPV types, and are at increased risk of progression to higher grade CIN and cervical cancer compared to women without HIV infection.<sup>22</sup>

HPV infection is also implicated in 20%–90% of squamous carcinomas of the anus, the oropharynx, the vulva and vagina, and of the penis.<sup>10</sup> It is estimated that up to 90% of all anal cancers are caused by HPV-16 and HPV-18 and that 40% of vulvar cancers, which occur mainly in older women, are associated with HPV-16.

HPV infection with low-risk types causes anogenital warts in females and males (condylomata acuminata or venereal warts). The reported median time between infection with HPV types 6 or 11 and the development of anogenital warts is 11–12 months in males and

## Maladies provoquées

La majorité (70-90%) des infections par un PVH, qu'il soit à haut risque ou à faible risque, sont asymptomatiques et spontanément résolutive en l'espace de 1 à 2 ans. Dans certains cas, une infection persistante par un type à haut risque peut évoluer jusqu'à donner un carcinome invasif au niveau du site de l'infection, généralement situé dans les voies génitales, si elle n'est pas détectée et traitée correctement. Une infection à PVH persistante est une cause nécessaire du cancer du col utérin.<sup>10</sup>

Une infection à PVH persistante est définie comme la présence de l'ADN d'un PVH d'un type spécifique dans un prélèvement biologique fait plusieurs fois sur une certaine période de temps, habituellement 6 mois, même si cette durée n'est pas universellement acceptée.<sup>21</sup> Environ 5 à 10% des femmes adultes infectées seront porteuses d'une infection persistante. Ces infections persistantes peuvent évoluer vers des lésions squameuses intraépithéliales prémalignes, classées sur le plan histopathologique comme des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN). Les CIN sont regroupées en 3 catégories: CIN 1, dysplasies bénignes, CIN 2, dysplasies modérées à marquées et CIN 3, dysplasies sévères jusqu'à adénocarcinome in situ.

L'intervalle entre l'acquisition de l'infection à PVH et la transformation en carcinome invasif est habituellement de 10 ans ou plus. Les éléments conditionnant cette progression ne sont pas bien compris, mais parmi les conditions prédisposantes et les facteurs de risque, figurent le type de PVH – à savoir son degré d'oncogénicité; le statut immunitaire – les personnes immunodéprimées, comme celles infectées par le VIH ou sous traitement immunosuppresseur, présentant une susceptibilité accrue; la co-infection par d'autres IST, comme l'herpès simplex, à chlamydia ou à gonocoques; la parité (nombre d'enfants mis au monde) et le jeune âge à la première naissance; le tabagisme. Le cancer du col utérin est la quatrième cause de cancer chez la femme et la septième globalement pour les deux sexes, avec 528 000 nouveaux cas apparus dans le monde en 2012 selon les estimations.<sup>13</sup> Les femmes infectées par le VIH présentent une plus forte prévalence des infections à PVH persistantes, souvent par plusieurs types de PVH, et un risque accru d'évolution vers une CIN de haut grade, puis vers un cancer du col, par rapport aux femmes non-infectées par le VIH.<sup>22</sup>

Une infection à PVH est aussi mise en cause dans 20 à 90% des carcinomes épidermoïdes de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis.<sup>10</sup> On estime que jusqu'à 90% des cancers de l'anus sont dus au PVH-16 ou au PVH-18 et que 40% des cancers de la vulve, qui apparaissent principalement chez des femmes âgées, sont associés au PVH-16.

Les infections par des PVH appartenant à des types à faible risque provoquent des condylomes anogénitaux chez les hommes et les femmes (condylomes acuminés ou verrues vénériennes). L'intervalle de temps médian rapporté entre l'infection par un PVH de type 6 ou 11 et l'apparition de condylomes

<sup>21</sup> International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014 ([http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic\\_HPV\\_VaccineTrials.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HPV_VaccineTrials.pdf)).

<sup>22</sup> Denny LA, Francheschi S, de Sanjosé S, Heard I, et al. Human Papillomavirus human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

<sup>21</sup> International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014 ([http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic\\_HPV\\_VaccineTrials.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HPV_VaccineTrials.pdf)).

<sup>22</sup> Denny LA, Francheschi S, de Sanjosé S, Heard I, et al. Human Papillomavirus human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

5–6 months in young females.<sup>16</sup> Anogenital warts are difficult to treat. In rare cases, they can progress to become malignant (Buschke-Lowenstein tumours).

HPV-6 and HPV-11 can also cause a rare condition known as recurrent respiratory papillomatosis (RRP), in which warts form on the larynx or other parts of the respiratory tract. RRP occurs mainly in children younger than 5 years (juvenile-onset RRP)<sup>23</sup> or in persons in the third decade of life (adult-onset RRP).<sup>24</sup> In rare cases, women with genital HPV infection may transmit the virus to an infant during childbirth.<sup>25</sup> Untreated RRP can become seriously debilitating due to airway obstruction.

### Immune response after HPV infection

The median time from HPV infection to seroconversion is approximately 8–12 months, although immunological response varies by individual and HPV type. HPV infections are restricted to the intraepithelial layer of the mucosa and do not induce a vigorous immune response.<sup>26, 27</sup> The best-characterized and most type-specific HPV antibodies are those directed against the L1 protein of the virus. After natural infection, 70%–80% of women seroconvert; their antibody responses are typically slow to develop and of low titre and avidity.

The available data on whether natural infection with HPV induces protection against reinfection are equivocal. There appears to be a reduced risk of reinfection with the same HPV type but infection does not seem to provide group-specific or general immune protection from reinfection with other HPV. For individuals with persistent HPV infection, several months to years may elapse before CIN develops and becomes clinically detectable. In most cases, those who develop lesions mount an effective cell-mediated immune (CMI) response and the lesions regress.<sup>28</sup> Failure to develop an effective CMI response to clear or limit the infection results in persistent infection and, in the case of the oncogenic HPVs, an increased probability of progression to CIN 2/3.<sup>26</sup>

anogénitaux est de 11 à 12 mois chez les hommes et de 5 à 6 mois chez les jeunes femmes.<sup>16</sup> Les condylomes anogénitaux sont difficiles à traiter. Dans de rares cas, ils peuvent évoluer pour devenir malins (tumeurs de Buschke-Lowenstein).

Le PVH-6 et le PVH-11 peuvent aussi provoquer une maladie rare connue sous le nom de papillomatose respiratoire récurrente (PRR), qui donne lieu à la formation de verrues sur le larynx ou d'autres parties des voies respiratoires. La PRR touche principalement des enfants de <5 ans (PRR d'apparition juvénile)<sup>23</sup> ou des personnes dans leur troisième décennie de vie (PRR apparaissant à l'âge adulte).<sup>24</sup> Dans de rares cas, des femmes porteuses d'une infection génitale à PVH transmettent ce virus à leur enfant pendant l'accouchement.<sup>25</sup> Une PRR non traitée peut devenir gravement débilitante en raison de l'obstruction des voies respiratoires.

### Réponse immunitaire suite à l'infection par un PVH

L'intervalle de temps médian qui s'écoule entre l'infection par un PVH et la séroconversion est d'environ 8–12 mois, bien que la réponse immunologique varie d'un individu et d'un type de PVH à l'autre. Les infections à PVH se limitent à la couche intra-épithéliale de la muqueuse et n'induisent pas une réponse immunitaire vigoureuse.<sup>26, 27</sup> Les anticorps anti-PVH les mieux caractérisés et les plus spécifiques sont ceux dirigés contre la protéine L1 du virus. Après une infection naturelle, 70 à 80% des femmes subissent une séroconversion; leur réponse en anticorps est habituellement lente à se mettre en place et les anticorps produits présentent des titres bas et une faible avidité.

Les données disponibles sur la protection contre une réinfection pouvant être procurée par une infection naturelle sont difficiles à interpréter. Il semble exister une diminution du risque de réinfection par le même type de PVH, mais l'infection ne paraît pas fournir une protection immunitaire spécifique à un groupe ou générale contre la réinfection par d'autres types de PVH. Pour les individus atteints d'une infection à PVH persistante, plusieurs mois, voire plusieurs années, peuvent s'écouler avant qu'une CIN ne se développe et devienne cliniquement détectable. Dans la plupart des cas, les personnes chez lesquelles apparaissent des lésions produisent une réponse immunitaire à médiation cellulaire (IMC) efficace et les lésions régressent.<sup>28</sup> L'incapacité à fournir une réponse IMC efficace pour éliminer ou limiter l'infection entraîne une infection persistante et, dans le cas d'un PVH oncogène, une augmentation de la probabilité d'évolution vers une CIN 2/3.<sup>26</sup>

<sup>23</sup> Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 2005;16(4):306–316.

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

<sup>25</sup> Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections *Indian J Sex Transm Dis*, 2009;30(2):71–78.

<sup>26</sup> Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

<sup>27</sup> Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998;338:423–428.

<sup>28</sup> Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

<sup>23</sup> Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 2005;16(4):306–316.

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

<sup>25</sup> Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections *Indian J Sex Transm Dis*, 2009;30(2):71–78.

<sup>26</sup> Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

<sup>27</sup> Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998;338:423–428.

<sup>28</sup> Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

## Diagnosis of cervical HPV infection/disease

Cervical HPV infection can be diagnosed using tests based on HPV-DNA performed on cervical or vaginal swabs; HPV-induced changes in the cervical epithelium can be detected by cytology using a microscopic examination of exfoliated cells, known as the Papanicolaou (Pap) test. Testing for HPV DNA, cytology, and visual inspection with acetic acid are used for cervical cancer screening. In low-resource settings, visual inspection of the cervix with acetic acid is used to identify cervical lesions.<sup>29, 30</sup> Anogenital warts are diagnosed by visual inspection including anoscopy.

## Treatment of pre-invasive cervical HPV disease

Although there is no virus-specific treatment for HPV infection, the HPV-related diseases can be treated by tissue destructive measures. In low-income countries, precancerous lesions of the cervix are most commonly treated by cryotherapy.<sup>31</sup> Surgical excision of the affected tissue is also effective (loop electrosurgical excision procedure) and necessary when the lesion is large.<sup>29, 31</sup> Excision by cone biopsy is reserved for more advanced or recurrent cases, especially those involving disease in the endocervical canal. Screening and treatment for pre-invasive disease of the cervix is highly successful in preventing progression to cervical cancer.<sup>29</sup>

## Vaccines

Two prophylactic vaccines are currently available and marketed in many countries worldwide for the prevention of HPV-related disease: a quadrivalent vaccine and a bivalent vaccine, both of which are directed against oncogenic genotypes. The quadrivalent vaccine was first licensed in 2006, and the bivalent vaccine in 2007. Both vaccines are intended to be administered if possible before the onset of sexual activity, i.e. before first exposure to HPV infection. Using recombinant technology, both are prepared from purified L1 structural proteins that self-assemble to form HPV type-specific empty shells or virus-like particles. Neither of these vaccines contains live biological products or viral DNA, and both are therefore non-infectious; they do not contain any antibiotics or preservative agents.

By August 2014, 58 countries (30%) had introduced HPV vaccine in their national immunization programme for girls, and in some countries also for boys. Most of the countries that have introduced HPV vaccine are from the WHO regions AMR, EUR and WPR.

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

Il est possible de diagnostiquer une infection du col utérin par un PVH à l'aide de tests reposant sur la détection de l'ADN du PVH pratiqués sur des écouvillonnages cervicaux ou vaginaux; le PVH induit des changements dans l'épithélium cervical, qui peuvent être détectés par un examen cytologique au microscope de cellules exfoliées, connu sous le nom de test de Papanicolaou (Pap). On recourt à la recherche de l'ADN du PVH, à la cytologie ou à l'inspection visuelle avec de l'acide acétique pour dépister le cancer du col utérin. Dans les pays disposant de faibles ressources, on examine le col avec de l'acide acétique pour identifier les lésions cervicales.<sup>29, 30</sup> Les condylomes anogénitaux sont diagnostiqués par une inspection visuelle comprenant une anoscopie.

## Traitement des maladies à PVH cervicales pré-invasives

Même s'il n'existe aucun traitement antiviral spécifique contre les infections à PVH, les maladies liées à ce type de virus peuvent être traitées par des mesures consistant à détruire les tissus touchés. Dans les pays à faible revenu, les lésions précancéreuses du col sont le plus souvent traitées par cryothérapie.<sup>31</sup> L'excision chirurgicale des tissus touchés est également efficace (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse) et nécessaire lorsque la lésion présente une certaine ampleur.<sup>29, 31</sup> La conisation est réservée aux cas plus avancés ou récurrents, en particulier lorsque la maladie se propage au canal endocervical. Le dépistage et le traitement des maladies pré-invasives du col utérin donnent de très bons résultats dans la prévention de l'évolution vers un cancer cervical.<sup>29</sup>

## Vaccins

Deux vaccins prophylactiques sont actuellement disponibles et commercialisés dans de nombreux pays du monde pour prévenir les maladies liées au PVH: un vaccin quadrivalent et un vaccin bivalent, tous deux dirigés contre des génotypes oncogènes. Le vaccin quadrivalent a été homologué pour la première fois en 2006 et le vaccin bivalent en 2007. Les 2 vaccins sont destinés à être administrés si possible avant le début de l'activité sexuelle, c'est-à-dire avant la première exposition au PVH. L'un et l'autre font appel à la technologie recombinante et sont préparés à partir de protéines structurales L1 purifiées qui s'auto-assemblent pour former des coquilles vides spécifiques du PVH ou pseudoparticules virales. Aucun de ces vaccins ne contient de produit biologique vivant ou d'ADN viral et tous deux sont donc non infectieux; ils ne renferment aucun antibiotique ou agent conservateur.

En août 2014, 58 pays (30%) avaient introduit le vaccin anti-PVH dans leur calendrier de vaccination national pour les filles et pour certains d'entre eux, dans celui appliqué aux garçons. La plupart des pays ayant procédé à cette introduction appartenaient aux régions AMR, EUR et WPR de l'OMS.

<sup>29</sup> WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention, 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/am/10665/94830/1/9789241548694\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/am/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf), accessed July 2014).

<sup>30</sup> WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women, 2013. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/am/10665/78128/3/9789241505147\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/am/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1), accessed July 2014).

<sup>31</sup> WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia, 2011 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=1), accessed July 2014).

<sup>29</sup> WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention, 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf), consulté en juillet 2014).

<sup>30</sup> WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women, 2013. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1), consulté en juillet 2014).

<sup>31</sup> WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia, 2011 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=1), consulté en juillet 2014).



**Quadrivalent HPV vaccine:** The quadrivalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral proteins for 4 HPV types (6, 11, 16 and 18). It is available in 1-dose vials or prefilled syringes. The vaccine is produced using yeast substrate and includes amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate as adjuvant. Each 0.5 mL dose of this vaccine contains 20 µg of HPV-6 L1 protein, 40 µg of HPV-11 L1 protein, 40 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto 225 µg of the adjuvant. This vaccine is indicated for use in females and males from the age of 9 years for the prevention of premalignant genital lesions (cervical, vulvar and vaginal), premalignant anal lesions, cervical cancers and anal cancers causally related to oncogenic HPV types, and anogenital warts (condyloma acuminata) causally related to specific HPV types.<sup>32</sup>

**Bivalent HPV vaccine:** The bivalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified viral proteins for 2 HPV types (16 and 18). It is available in 1 dose or 2-dose vials or prefilled syringes. It is produced using a novel baculovirus expression system in *Trichoplusia ni* cells. Each 0.5 mL dose of the bivalent vaccine contains 20 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto a proprietary ASO4 adjuvant system containing 500 µg of aluminum hydroxide and 50 µg of 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A. This vaccine is indicated for use in females from the age of 9 years for the prevention of premalignant genital (cervical, vulvar and vaginal) lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types.<sup>33</sup> It has not been studied in males.

### **Administration, manufacturers' stipulated schedules and storage<sup>34</sup>**

For both the quadrivalent and bivalent HPV vaccines, the vaccination schedule stipulated by the manufacturers depends on the age of the vaccine recipient. Of note, the vaccines are not licensed in a 2-dose schedule in all countries.

**Quadrivalent HPV vaccine:**<sup>32</sup> For girls and boys aged 9–13 years this vaccine can be administered according to a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 6 months). If the second vaccine dose is administered earlier than 6 months after the first dose, a third dose should be administered. Alternatively, the vaccine can be administered according to a 3-dose (0.5 mL at 0, 2, 6 months) schedule. The second dose should be administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose.

For girls and boys 14 years of age and older the vaccine should be administered according to a 3-dose (0.5 mL at 0, 2, 6 months) schedule. The second dose should be

**Vaccin anti-PVH quadrivalent:** ce vaccin est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales purifiées de 4 types de PVH (6, 11, 16 et 18). Il est disponible en flacons monodoses ou en seringues préremplies. Il est produit en utilisant une levure comme substrat et contient du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe en tant qu'adjuvant. Chaque dose de 0,5 ml de ce vaccin renferme 20 µg de protéine L1 du PVH-6, 40 µg de protéine L1 du PVH-11, 40 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18, adsorbés sur 225 µg d'adjuvant. Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions génitales pré-malignes (cervicales, vulvaires ou vaginales), les lésions anales pré-malignes, les cancers cervicaux ou anaux provoqués par un type de PVH oncogène et les condylomes anogénitaux (condylomes acuminés) présentant une relation causale avec des types spécifiques de PVH.<sup>32</sup>

**Vaccin anti-PVH bivalent:** ce vaccin est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales purifiées de 2 types de PVH (16 et 18). Il est disponible en flacons de 1 ou 2 doses ou en seringues préremplies. Il est produit à l'aide d'un nouveau système d'expression d'un baculovirus dans des cellules de *Trichoplusia ni*. Chaque dose de 0,5 ml de vaccin bivalent renferme 20 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18, adsorbés sur un système adjuvant ASO4 déposé contenant 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide A 3-O-désacyl-4-monophosphorylé. Ce vaccin est indiqué chez les filles dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions génitales pré-malignes (cervicales, vulvaires ou vaginales) et les cancers cervicaux présentant un lien de causalité avec certains types de PVH oncogènes.<sup>33</sup> Il n'a pas encore été étudié chez des individus de sexe masculin.

### **Administration, calendriers et conditions de stockage spécifiés par le fabricant<sup>34</sup>**

Pour le vaccin anti-PVH quadrivalent, comme pour le vaccin bivalent, le calendrier de vaccination spécifié par le fabricant dépend de l'âge de la personne recevant le vaccin. On notera que ces vaccins ne sont pas homologués pour un calendrier en 2 doses dans tous les pays.

**Vaccin anti-PVH quadrivalent:**<sup>32</sup> Chez les filles et les garçons de 9 à 13 ans, ce vaccin peut être administré selon un calendrier de vaccination en 2 doses (0,5 ml à 0 et 6 mois). Si la seconde dose de vaccin est injectée <6 mois après la première dose, une troisième dose devra être administrée. Il est également possible de délivrer ce vaccin selon un calendrier en 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième.

A partir de l'âge de 14 ans et au-delà, le vaccin devra être injecté aux filles et aux garçons selon un calendrier en 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose devra être injectée au moins

<sup>32</sup> See [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf), accessed July 2014.

<sup>33</sup> See [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf), accessed July 2014.

<sup>34</sup> Information presented in this section is derived from the product monograph. WHO recommendations are presented in the last section of this paper.

<sup>32</sup> See [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf), consulté en juillet 2014.

<sup>33</sup> Voir [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf), consulté en juillet 2014.

<sup>34</sup> Les informations présentées dans cette section sont tirées de la monographie du produit. Les recommandations faites par l'OMS sont présentées dans la dernière partie de cet article.

administered at least 1 month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. The need for a booster dose has not been established.

The quadrivalent vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the deltoid area of the upper arm. It must not be injected intravascularly. Neither subcutaneous nor intradermal administration has been studied; these methods of administration are not recommended.

*Bivalent HPV vaccine*<sup>33</sup>: For girls aged 9–14 years a 2-dose schedule (0.5 mL at 0 and 6 months) is recommended. The second dose can be given between 5 and 7 months after the first dose.

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

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

### Potential new vaccines in development

To increase the protection conferred by HPV vaccines, a vaccine has been developed in which the number of HPV types is increased to 9 by the addition of types 31, 33, 45, 52 and 58 to the quadrivalent vaccine.<sup>35</sup> This nonavalent (9-valent) vaccine is currently under regulatory assessment for possible marketing authorization and is not considered further in this position paper. Several other approaches are also being explored including vaccine based on the HPV L2 viral capsid protein.<sup>35</sup>

### Vaccine immunogenicity and efficacy

#### Immune response after vaccination

The mechanism of protection conferred by HPV vaccines is assumed, on the basis of data from animal models, to be mediated by polyclonal neutralizing antibodies against the major viral coat protein, L1.<sup>20, 36, 37</sup> In

1 mois après la première dose et la troisième au moins 3 mois après la deuxième. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Le vaccin quadrivalent devra être administré par injection intramusculaire. Le site d'injection préféré est la région du deltoïde dans la partie haute du bras. Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. Ni l'administration sous-cutanée, ni l'administration intradermique n'ont été étudiées; ces méthodes d'administration ne sont pas recommandées.

*Vaccin anti-PVH bivalent*.<sup>33</sup> Chez les filles de 9 à 14 ans, un calendrier de vaccination en 2 doses (0,5 ml à 0 et 6 mois) est préconisé. La seconde dose peut être administrée entre 5 et 7 mois après la première.

Si l'âge au moment de la première dose est de  $\geq 15$  ans, 3 doses (0,5 ml à 0, 1 et 6 mois) sont recommandées. La deuxième dose peut être injectée entre 1 et 2,5 mois après la première dose et la troisième entre 5 et 12 mois après. Si à un âge quelconque, la deuxième dose est injectée avant le cinquième mois suivant la première dose, il faudra toujours administrer une troisième dose. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Le vaccin bivalent devra être administré par injection intramusculaire dans la région du deltoïde.

*Stockage du vaccin anti-PVH*: Les vaccins bivalent et quadrivalent devront être maintenus entre 2 et 8°C et ne devront pas être congelés. Leur administration devra s'effectuer dès que possible après le retrait du réfrigérateur. Néanmoins, dans le cas du vaccin bivalent, il a été démontré que ce vaccin restait stable lorsqu'il était conservé à l'extérieur du réfrigérateur sur une durée allant jusqu'à 3 jours à une température entre 8 et 25 °C ou sur une durée allant jusqu'à 1 journée à une température entre 25 et 37 °C.

### Nouveaux vaccins potentiels en cours de mise au point

Pour accroître la protection conférée par les vaccins anti-PVH, on a mis au point un vaccin dans lequel le nombre de types de PVH est passé à 9 par addition des types 31, 33, 45, 52 et 58 au vaccin quadrivalent. Ce vaccin nonovalent est actuellement en cours d'évaluation réglementaire en vue d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché et n'est pas examiné plus avant dans cette note de synthèse. Plusieurs autres approches sont aussi explorées, dont un vaccin reposant sur la protéine de capsid L2 du PVH.<sup>35</sup>

### Immunogénicité et efficacité des vaccins

#### Réponse immunitaire suite à la vaccination

D'après les données provenant de modèles animaux, on suppose que le mécanisme de protection conféré par les vaccins anti-PVH fait appel à des anticorps polyclonaux neutralisants dirigés contre la protéine d'enveloppe principale, L1.<sup>20, 36, 37</sup> Lors des

<sup>35</sup> Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*, 2014;32:1595–1601.

<sup>36</sup> Breitburd F, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomaviruses (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*, 1995;69:3959–3963.

<sup>37</sup> Suzich JA, et al. Systematic immunization with papillomaviruses L1 protection completely prevents the development of viral mucosal papilloma. *PNAS*, 1995;92(25):11533–11557.

<sup>35</sup> Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*, 2014;32:1595–1601.

<sup>36</sup> Breitburd F, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomaviruses (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*, 1995;69:3959–3963.

<sup>37</sup> Suzich JA, et al. Systematic immunization with papillomaviruses L1 protection completely prevents the development of viral mucosal papilloma. *PNAS*, 1995;92(25):11533–11557.

clinical trials of both vaccines, a peak antibody titre was observed 4 weeks after the third dose and declined within the first year, then stabilized at a plateau titre. The serological response after vaccination is much stronger (1–4 logs higher) than the response after natural infection, for reasons which are unclear but may be related to better targeting/activation of lymph node cells by parenteral vaccines than by mucosal infections, and possibly by the use of adjuvants in the existing vaccines. Long-lived plasma cells, which primarily reside in the bone marrow, continuously produce IgG antibodies and are responsible for long-term HPV-specific antibody persistence.<sup>38, 39</sup>

Circulating antibodies generated by vaccination are thought to reach the site of infection by active IgG transudation at least in the female genital tract, and by passive exudation at sites of trauma that are believed to be required for initiation of HPV infection. Immunization also elicits memory B cells, which reside mainly in the spleen and lymph nodes.<sup>40</sup> Their contribution to long-term protection is unclear. Protective efficacy depends upon the quantity but also the quality (affinity) of vaccine-induced antibodies.<sup>41</sup> Memory B cells elicited by the first vaccine dose require at least 4–6 months to mature and differentiate into high-affinity B cells. This implies that any immunization schedule should include at least a 4-month interval between the prime dose (first dose) and the prime-boost (last dose) to efficiently reactivate memory B cells and trigger their differentiation into antibody-secreting plasma cells. Two-dose schedules with shorter intervals (prime-prime) might not allow this affinity maturation, which could result in shorter duration of protective efficacy. However, recent studies found that the response to a single dose of vaccine conferred good protection with a stable plateau level of antibodies up to 4 years.<sup>42</sup> Antibody persistence, i.e. the plateau of antibodies produced by long-lived plasma cells, is best estimated at least 6 months and preferably 30 months after the last vaccine dose.

essais cliniques des 2 vaccins, on a observé un pic du titre d'anticorps 4 semaines après la troisième dose, puis une baisse sur approximativement une année de ce titre et une stabilisation sous forme de plateau. La réponse sérologique après la vaccination est beaucoup plus forte (supérieure de 1 à 4 unités logarithmiques) que la réponse à une infection naturelle, pour des raisons qui sont peu claires, mais probablement liées à un ciblage/une activation plus efficace des cellules des ganglions lymphatiques par les vaccins parentéraux que par les infections mucoales; et à l'utilisation d'adjuvants dans les vaccins existants. Les cellules plasmatisques à longue durée de vie, qui résident principalement dans la moelle osseuse, continuent de produire des anticorps IgG et sont responsables de la persistance à long terme d'anticorps spécifiquement dirigés contre des PVH.<sup>38, 39</sup>

On pense que les anticorps circulants générés par la vaccination atteignent le site de l'infection par transsudation active des IgG, tout au moins dans les voies génitales féminines, et par exsudation passive au niveau des sites de traumatisme que l'on croit nécessaires à l'initiation d'une infection à PVH. La vaccination suscite aussi la formation de cellules mémoires B, qui résident principalement dans la rate et les ganglions lymphatiques.<sup>40</sup> L'efficacité de la protection dépend non seulement de la quantité mais également de la qualité (affinité) des anticorps dont la production est induite par l'administration du vaccin.<sup>41</sup> Les cellules mémoires B dont l'apparition est provoquée par la première dose de vaccin nécessitent au moins 4 à 6 mois pour murir et se différencier en cellules B à forte affinité. Cela implique que tout calendrier de vaccination doit comprendre au moins un intervalle de 4 mois entre la primo-vaccination (première dose) et le rappel (dernière dose) pour réactiver efficacement les cellules mémoires B et déclencher leur différenciation en cellules plasmatisque sécrétant des anticorps. Les calendriers de vaccination en 2 doses prévoyant des intervalles plus courts (primovaccination-primovaccination) pourraient ne pas permettre la maturation de l'affinité, d'où le risque que la durée de l'efficacité protectrice soit abrégée. Néanmoins, des études récentes ont constaté que la réponse à une dose unique de vaccin conférait une bonne protection, avec un plateau stable du titre d'anticorps sur une durée allant jusqu'à 4 ans.<sup>42</sup> La persistance des anticorps, c'est-à-dire la présence d'un plateau du titre d'anticorps produits par les cellules plasmatisques à longue durée de vie, est estimée au moins à 6 mois et de préférence à 30 mois après la dernière dose de vaccin.

<sup>38</sup> Mamani-Matsuda M, Cosma A, Weller S, et al. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood*, 2008;111(9):4653–4659.

<sup>39</sup> Ahuja A, Anderson SM, Khalil A, Shlomchik MJ. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105(12):4802–4807.

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

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

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

<sup>38</sup> Mamani-Matsuda M, Cosma A, Weller S, et al. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood*, 2008;111(9):4653–4659.

<sup>39</sup> Ahuja A, Anderson SM, Khalil A, Shlomchik MJ. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105(12):4802–4807.

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

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

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

## Assays to measure vaccine-induced immune response

Vaccine failures have not yet been unequivocally identified in clinical studies, precluding the identification of a minimal antibody threshold level that would correlate with protection against CIN 2 or 3, or against persistent infection. Thus no specific immune correlate is yet available.<sup>43, 44, 45, 46</sup> The specific assays that have been developed to evaluate the immune response include: VLP-based enzyme immunoassay, competitive immunoassay with labelled neutralizing monoclonal antibodies, and in vitro neutralization.

Type-specific immunoassays (competitive Luminex-based immunoassay) were used to assess immunogenicity to the quadrivalent vaccine. The antibody response to bivalent vaccine was measured using a type-specific direct ELISA (version 2, MedImmune methodology, modified by GSK). The immune response was also evaluated by Pseudovirion Based Neutralization Assay. Antibody responses to both vaccines were assessed in in vitro neutralization assays.<sup>47</sup> A revised version of the 2006 WHO guidelines for assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines<sup>48</sup> is scheduled for publication in 2015.

## Immunogenicity and efficacy of bivalent and quadrivalent vaccines

HPV vaccines were licensed on the basis of the demonstration of their clinical efficacy in young adult women and, for the quadrivalent vaccine only, also young adult males. The age extension for adolescent girls, in whom efficacy trials would not be feasible (due to ethical considerations and follow-up time from infection to development of detectable lesions), was granted because studies demonstrated that antibody responses in adolescent girls were not inferior to those elicited in women ("immunological bridging"). It is important to note that HPV vaccines are highly efficacious as a 3-dose schedule in women aged 18–26 years for prevention of CIN 3; data on efficacy for prevention of cervical cancer are pending.<sup>49</sup>

## Epreuves destinées à mesurer la réponse immunitaire induite par le vaccin

Il n'a pas encore été identifié de manière univoque d'échec vaccinal dans le cadre des études cliniques, ce qui s'oppose à la détermination d'un titre seuil minimal d'anticorps corrélé à l'obtention d'une protection contre les CIN 2 ou les CIN 3 ou contre les infections persistantes. On ne dispose donc encore d'aucun corrélat immunitaire spécifique<sup>43, 44, 45, 46</sup> Les épreuves spécifiques mises au point pour évaluer la réponse immunitaire comprennent: une épreuve immunoenzymatique utilisant des pseudoparticules, une immuno-épreuve de compétition avec des anticorps monoclonaux neutralisants marqués et une neutralisation in vitro.

On a fait appel à des épreuves immunoenzymatique spécifiques du type de virus (immuno-épreuve de compétition reposant sur le test Luminex) pour évaluer l'immunogénicité dans le cas du vaccin quadrivalent. La réponse en anticorps au vaccin bivalent a été mesurée au moyen d'une épreuve ELISA directe, spécifique du type (version 2, méthodologie MedImmune, modifiée par GSK). Elle a également été évaluée par l'épreuve de neutralisation basée sur le pseudovirion. Les réponses en anticorps aux 2 vaccins ont été appréciées par des épreuves de neutralisation in vitro.<sup>47</sup> Une version révisée du document 2006 WHO Guidelines for assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines<sup>48</sup> devrait être publiée en 2015.

## Immunogénicité et efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent

Les vaccins anti-PVH ont été homologués sur la base de leur efficacité clinique démontrée chez des jeunes femmes adultes et, pour le vaccin quadrivalent uniquement, chez de jeunes hommes adultes. L'extension de l'âge cible aux adolescentes, chez lesquelles les essais d'efficacité ne seraient pas faisables (en raison de considérations éthiques et de la durée de suivi nécessaire, depuis l'infection jusqu'à l'apparition de lésions décelables) a été autorisée parce que des études ont démontré que les réponses en anticorps des adolescentes n'étaient pas inférieures à celles induites chez les femmes (pont immunologique ou «bridging» immunologique). Il est important de noter que les vaccins anti-PVH sont hautement efficaces lorsqu'ils sont administrés selon un calendrier en 3 doses chez des femmes de 18 à 26 ans en vue de prévenir les CIN 3; les données relatives à leur efficacité dans la prévention du cancer du col utérin devraient être bientôt disponibles.<sup>49</sup>

<sup>43</sup> Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Costa Rican Vaccine Trial Group. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102(21):1653–1662.

<sup>44</sup> Harper et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006;367:1247.

<sup>45</sup> Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, Weiss NS, Koutsky LA. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*, 2009;27(41):5612–5619.

<sup>46</sup> Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007;25(26):4931–4939.

<sup>47</sup> WHO Human Papillomavirus Laboratory Manual (WHO/IVB/10.12). Available at [http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv\\_laboratory\\_manual\\_who\\_ivb\\_2009\\_2010.pdf](http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual_who_ivb_2009_2010.pdf), accessed September 2014.

<sup>48</sup> See [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_962\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_962_eng.pdf?ua=1), accessed July 2014.

<sup>49</sup> Grading of scientific evidence – table I: Efficacy of HPV vaccination in young females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_young\\_females.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_young_females.pdf)

<sup>43</sup> Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Costa Rican Vaccine Trial Group. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102(21):1653–1662.

<sup>44</sup> Harper et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006;367:1247.

<sup>45</sup> Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, Weiss NS, Koutsky LA. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*, 2009;27(41):5612–5619.

<sup>46</sup> Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007;25(26):4931–4939.

<sup>47</sup> WHO Human Papillomavirus Laboratory Manual (WHO/IVB/10.12). Available at [http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv\\_laboratory\\_manual\\_who\\_ivb\\_2009\\_2010.pdf](http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual_who_ivb_2009_2010.pdf), consulté en septembre 2014.

<sup>48</sup> Voir [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_962\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_962_eng.pdf?ua=1), consulté en juillet 2014.

<sup>49</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau I: Efficacité de la vaccination anti-PVH chez les jeunes femmes. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_young\\_females.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_young_females.pdf)

(i) Three-dose schedules

Both vaccines were originally licensed and marketed using a 3-dose immunization schedule.

After a 3-dose schedule both vaccines are highly immunogenic with the highest immune responses being observed in girls aged 9–15 years.<sup>50</sup> Antibody titres remain high for at least 8.4 years for the bivalent vaccine with 100% seropositivity, and for at least 8 years for the quadrivalent vaccine. With the quadrivalent vaccine, seropositivity rates for the total IgG assay were 94.3%, 89.4%, 99.5% and 88.8% for the anti-HPV types 6, 11, 16 and 18; and 88.4%, 89.4%, 99.5% and 88.8% respectively by the cLIA assay.<sup>51, 52</sup>

The quadrivalent vaccine has been evaluated in 2 Phase III studies.<sup>53</sup> High efficacy [100% (95% CI: 90.5–100)] against HPV-16 and HPV-18 CIN 3 lesions was reported in these pre-licensure trials in vaccine recipients not already infected with HPV. Clinical efficacy against infection and cervical, vaginal and vulvar lesions associated with HPV-16 and HPV-18 has been demonstrated with the quadrivalent vaccine.<sup>50</sup> The lower efficacy observed in the Intention-To-Treat (ITT) analysis [45.1% (95% CI: 29.8–57.3)], as compared to the ITT-naïve (vaccine recipients with no prior exposure to HPV infection) analysis, can be explained by the inclusion of women with prevalent infection at entry. Irrespective of HPV type, the efficacy was 43.0% (95% CI: 13.0–63.2) against CIN 3 in the ITT-naïve and 16.4% (95% CI: 0.4–30.0) in the ITT analysis.<sup>50</sup>

The bivalent vaccine has been evaluated in 2 Phase III studies.<sup>54, 55</sup> High efficacy was observed against infection and cervical lesions associated with HPV-16 and HPV-18.<sup>50, 56</sup> High efficacy was also observed in the Total Vaccinated Cohort (TVC)-naïve, irrespective of HPV type, of 93.2% (95% CI: 78.9–98.7) against CIN 3+. In the TVC analysis, the efficacy was 45.6% (95% CI: 28.8–58.7) against CIN 3 irrespective of HPV type. In another vaccine trial, efficacy was 89.8% (95% CI: 39.5–99.5) against

(i) Calendriers en 3 doses

Les 2 vaccins ont été homologués et commercialisés au départ pour être mis en œuvre selon un calendrier vaccinal en 3 doses.

Après administration selon un calendrier en 3 doses, les 2 vaccins sont hautement immunogènes, les réponses immunitaires les plus fortes étant observées chez des filles de 9 à 15 ans.<sup>50</sup> Les titres d'anticorps restent élevés pendant 8,4 ans au moins pour le vaccin bivalent, avec une séropositivité de 100%, et pendant 8 ans au moins pour le vaccin quadrivalent. Avec ce dernier vaccin, les taux de séropositivité des tests de détermination des IgG totales étaient de 94,3 %, 89,4%, 99,5% et de 88,8% pour les anticorps dirigés contre les types de PVH 6, 11, 16 et 18; et de 88,4 %, 89,4%, 99,5% et de 88,8% respectivement par le test cLIA.<sup>51, 52</sup>

Le vaccin quadrivalent a été évalué dans le cadre de 2 études de phase III.<sup>53</sup> Il a été rapporté par ces essais pré-homologation une haute efficacité [100% (IC à 95%: 90,5-100)] contre les lésions de type CIN 3 dues à un PVH-16 ou un PVH-18 chez les bénéficiaires de la vaccination non encore infectés par un PVH. Une efficacité clinique contre l'infection et les lésions cervicales, vaginales et vulvaires associées au PVH-16 et au PVH-18 a été démontrée pour le vaccin quadrivalent.<sup>50</sup> L'efficacité plus basse relevée dans l'analyse en intention de traiter (ITT) [45,1% (IC à 95%: 29,8-57,3)] par rapport à l'analyse en ITT chez des sujets naïfs (chez des personnes ayant reçu le vaccin sans avoir subi d'exposition antérieure au PVH) peut s'expliquer par l'inclusion dans la première étude de femmes porteuses d'une infection au PVH. Indépendamment du type de PVH, l'efficacité était de 43,0% (IC à 95%: 13,0-63,2) contre les CIN 3 chez les personnes sujets de l'analyse en ITT naïfs et de 16,4% (IC à 95%: 0,4-30,0) chez les participants à l'analyse en ITT.<sup>50</sup>

Le vaccin bivalent a été évalué dans 2 études de phase III.<sup>54, 55</sup> On a observé une très bonne efficacité contre l'infection et les lésions cervicales associées au PVH-16 et au PVH-18.<sup>50, 56</sup> On a également relevé une forte efficacité dans la cohorte totale vaccinée (TVC) naïve, atteignant 93,2% (IC à 95%: 78,9-98,7) contre les CIN 3+, indépendamment du type de PVH. Lors de l'analyse dans la TVC, on a relevé une efficacité de 45,6% (IC à 95%: 28,8-58,7) contre les CIN 3, indépendamment du type de PVH. Un autre essai vaccinal a permis de relever une efficacité

<sup>50</sup> Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

<sup>51</sup> Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*, 2011;7(2):161–169.

<sup>52</sup> Ferris D, Samakoses R, Block S, et al. Long Term Study of a quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657-e665.

<sup>53</sup> Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. On behalf of FUTURE I/II Study Group. Four years efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ*, 2010;341:c3493.

<sup>54</sup> Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*, 2009;374(9686):301–314.

<sup>55</sup> Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R; CVT Group. 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 Sep 3;32(39):5087–5097. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038.

<sup>56</sup> Roteli-Martins, CM, Naud P, De Borja, P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccin Immunother*, 2012;8:390–397.

<sup>50</sup> Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

<sup>51</sup> Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*, 2011;7(2):161–169.

<sup>52</sup> Ferris D, Samakoses R, Block S, et al. Long Term Study of a quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657-e665.

<sup>53</sup> Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. On behalf of FUTURE I/II Study Group. Four years efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ*, 2010;341:c3493.

<sup>54</sup> Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*, 2009;374(9686):301–314.

<sup>55</sup> Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R; CVT Group. 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 Sep 3;32(39):5087–5097. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038.

<sup>56</sup> Roteli-Martins, CM, Naud P, De Borja, P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccin Immunother*, 2012;8:390–397.

CIN 2+ associated with HPV-16/18, and 59.9% (95% CI: 20.7–80.8) against CIN 2+ associated with non-HPV16/18 oncogenic HPVs.<sup>55, 35</sup>

The immunogenicity of the bivalent and quadrivalent vaccines was compared in a head-to-head trial. Neutralizing antibodies against HPV-16 and HPV-18 were 3.7 and 7.3-fold higher, respectively, for the bivalent compared to the quadrivalent vaccine in women aged 18–26 years at month 7 after initiation of the vaccination course.<sup>57</sup> These differences remained similar in older age groups. After 48 months of follow-up, geometric mean titres (GMTs) were consistently higher in those receiving the bivalent vaccine across all age strata: 2.0–5.2-fold higher for HPV-16 and 8.6–12.8-fold higher for HPV-18.<sup>58</sup> However, the clinical relevance of these findings is unclear given the high efficacy of both vaccines, the very high antibody titres induced by both vaccines as compared to natural infection, and the lack of a correlate of protection.

#### (ii) Two- dose schedules

Results of a systematic review indicate that 2 doses of HPV vaccine in girls aged 9–14 years are non-inferior to 3 doses in terms of immunogenicity when compared to 3 doses in girls aged 9–14 years or 3 doses in women aged 15–24 years.<sup>59, 60</sup>

In 3 randomised studies (2 of quadrivalent and 1 of bivalent vaccine) comparing a 2-dose (0, 6 months) with a 3-dose (0, 1 or 2, 6 months) schedule in girls, 1 month and 24 months after the last dose geometric mean concentrations (GMCs) in the 2-dose group were non-inferior or inconclusive compared with the 3-dose group. Seroconversion and seropositivity were non-inferior or inconclusive at all time-points assessed. In non-randomised comparisons (bivalent vaccine) of a 2-dose schedule in girls with a 3-dose schedule in women, GMCs were non-inferior or superior in girls receiving 2-doses compared with women receiving 3 doses in all trials at all time-points assessed, up to 24 months after vaccination. All available data for seroconversion and seropositivity showed non-inferiority of the 2-dose compared with the 3-dose schedule; no clinical outcome data are available from these trials.<sup>60</sup> Two randomized control trials (RCTs) comparing two 2-dose schedules with different intervals (0, 2 vs 0, 6 months; 0, 6 vs 0, 12

de 89,8% (IC à 95%: 39,5-99,5) contre les CIN 2+ associées aux PVH-16/18, et de 59,9% (IC à 95%: 20,7-80,8) contre les CIN 2+ associées à des PVH oncogènes autres que les PVH-16/18.<sup>55, 35</sup>

Les immunogénicités des vaccins bivalent et quadrivalent ont été comparées dans le cadre d'un essai en tête à tête. On a ainsi relevé des titres d'anticorps neutralisants contre le PVH-16 et le PVH-18 plus élevés d'un facteur 3,7 et 7,3 respectivement pour le vaccin bivalent que pour le vaccin quadrivalent chez des femmes de 18 à 26 ans, au 7<sup>e</sup> mois après le début de la série de vaccinations.<sup>57</sup> Ces différences sont restées analogues dans les tranches d'âge supérieures. Au bout de 48 mois de suivi, les moyennes géométriques des titres (MGT) étaient systématiquement plus élevées parmi les personnes ayant reçu le vaccin bivalent, pour l'ensemble des tranches d'âge: 2,0 à 5,2 fois plus élevées pour le PVH-16 et 8,6 à 12,8 fois plus élevées pour le PVH-18.<sup>58</sup> Néanmoins, la pertinence clinique des résultats n'est pas évidente compte tenu de la forte efficacité des 2 vaccins, des titres très élevés d'anticorps qu'ils induisent tous deux par rapport à une infection naturelle et de l'absence de corrélat de protection.

#### (ii) Calendriers en 2 doses

Les résultats d'une revue systématique indiquent que 2 doses de vaccin anti-PVH chez des filles de 9 à 14 ans ne sont pas moins immunogènes que 3 doses administrées à des filles de la même tranche d'âge ou à des femmes de 15 à 24 ans.<sup>59, 60</sup>

Dans le cadre de 3 études randomisées (2 du vaccin quadrivalent et 1 du vaccin bivalent) comparant un calendrier de vaccination en 2 doses (à 0 et 6 mois) et un calendrier en 3 doses (à 0,1 ou 2 et 6 mois) chez des filles, on a relevé, 1 mois et 24 mois après la dernière dose, dans le groupe recevant 2 doses, des moyennes géométriques des concentrations (MGC) non inférieures ou ne permettant pas de conclure par comparaison avec le groupe recevant 3 doses. La séroconversion et la séropositivité étaient non inférieures ou ne permettaient pas de conclure à tous les instants où a été effectuée une évaluation. Dans le cadre des comparaisons non randomisées (vaccin bivalent) entre un calendrier en 2 doses administré à des filles et un calendrier en 3 doses délivré à des femmes, les concentrations en moyenne géométrique n'étaient pas inférieures chez les filles recevant 2 doses à celles relevées chez les femmes recevant 3 doses pour l'ensemble des essais et à tous les instants évalués, jusqu'à 24 mois après la vaccination. L'ensemble des données disponibles sur la séroconversion et la séropositivité faisait apparaître une non infériorité du calendrier en 2 doses

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

<sup>58</sup> Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines as month 48. *Int J Gynecol Obstetrics*, 2012;119S3:S334.

<sup>59</sup> Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_immunogenicity\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf)

<sup>60</sup> D'Addario M, Scott P, Redmond S, Low N. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_HPV\\_Evidence\\_based\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1), accessed July 2014).

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

<sup>58</sup> Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines as month 48. *Int J Gynecol Obstetrics*, 2012;119S3:S334.

<sup>59</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau II: Comparaison de l'immunogénicité de 2 doses et de 3 doses de vaccin anti-PVH chez des filles immunocompétentes. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_immunogenicity\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf)

<sup>60</sup> D'Addario M, Scott P, Redmond S, Low N. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_HPV\\_Evidence\\_based\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1), consulté en juillet 2014).

months) reported that a 6-month interval resulted in superior GMCs compared with the 2-month interval 1 month after the last vaccine dose in all age groups enrolled (9–14, 15–19, 20–25 years). Five RCTs comparing different 3-dose schedules with different intervals (0, 1, 12 vs 0, 1, 6 months; 0, 2, 12 vs 0, 2, 6 months; 0, 3, 9 vs 0, 2, 6 months; 0, 6, 12 vs 0, 2, 6 months; 0, 12, 24 vs 0, 2, 6 months; 0, 3, 6 vs 0, 2, 6 months) found that a longer interval to the booster (third) dose and a longer interval between priming doses (first 2 doses) resulted in superior GMCs compared with the standard 3-dose schedule.<sup>60</sup>

As trials to demonstrate the efficacy would not be either ethical or feasible in adolescents, efficacy data following adolescent immunization are not yet available for either 3-dose or 2-dose vaccine schedules.<sup>61</sup> A number of attempts have been made to compare field effectiveness following 1, 2 or 3 administered doses. A study in Costa Rica found high vaccine efficacy following a single dose of bivalent vaccine.<sup>62</sup> However, the interpretation of trials that include women with incomplete immunization schedules is limited by several factors including the need for 2-dose schedules to allow sufficient time before the last dose ( $\geq 4$  months) in order to function as “prime-boost” schedules.

### Protection against anal precancers, anal cancers and anogenital warts

The quadrivalent vaccine, which includes HPV-6 and HPV-11, the HPV types that most commonly cause anogenital warts, when given in a 3-dose schedule provides high-level protection against anogenital warts in males and females and anogenital precancerous lesions in susceptible males aged 16–26 years. Protection has been demonstrated for up to 8 years. In vaccinees who were seronegative for the vaccine HPV types, high seroconversion rates and high levels of anti-HPV antibodies against HPV-6 and HPV-11 virus-like particles were observed in females aged 9–45 years and in males aged 9–26 years.<sup>63</sup> Vaccine efficacy studies showed that among HPV-naïve individuals the quadrivalent HPV vaccine confers almost 100% protection against anogenital warts associated with HPV-6 and HPV-11, with efficacy

par rapport à celui en 3 doses; aucune donnée concernant le critère de jugement clinique n'était disponible pour ces essais.<sup>60</sup> Deux essais contrôlés randomisés (ECR) destinés à comparer des calendriers en 2 doses prévoyant des intervalles différents entre les doses (0, 2 mois contre 0, 6 mois et 0, 6 mois contre 0, 12 mois) ont indiqué qu'on obtenait avec un intervalle de 6 mois, une MGC supérieure à celle obtenue avec un intervalle de 2 mois, 1 mois après la dernière dose vaccinale, dans tous les groupes d'âge recrutés (9-14, 15-19, 20-25 ans). Cinq ECR comparant des calendriers en 3 doses prévoyant des intervalles différents entre les doses (0, 1, 12 mois contre 0, 1, 6 mois; 0, 2, 12 mois contre 0, 2, 6 mois; 0, 3, 9 mois contre 0, 2, 6 mois; 0, 6, 12 mois contre 0, 2, 6 mois; 0, 12, 24 mois contre 0, 2, 6 mois; et 0, 3, 6 mois contre 0, 2, 6 mois) ont constaté qu'un intervalle plus long avant la dose de rappel (troisième dose) ainsi qu'un intervalle plus long entre les doses de primo-vaccination (2 premières doses) donnaient des MGC plus élevées qu'un calendrier vaccinal en 3 doses standard.<sup>60</sup>

Les essais destinés à démontrer l'efficacité d'un vaccin n'étant ni éthiques, ni faisables chez les adolescents, on ne dispose pas encore de données d'efficacité suite à la vaccination des adolescents pour le calendrier en 3 doses, comme pour celui en 2 doses.<sup>61</sup> Un certain nombre de tentatives ont été faites pour comparer l'efficacité sur le terrain après l'administration de 1, 2 ou 3 doses. Une étude menée au Costa Rica a mis en évidence une forte efficacité vaccinale après l'administration d'une dose unique de vaccin bivalent.<sup>62</sup> Cependant, l'interprétation des essais incluant des femmes ayant reçu un calendrier de vaccination incomplet est limitée par plusieurs facteurs, dont la nécessité pour les calendriers en 2 doses de ménager un intervalle de temps suffisant avant la dernière dose ( $\geq 4$  mois) afin de fonctionner comme des calendriers du type «primovaccination-rappel».

### Protection contre les précancers anaux, les cancers anaux et les condylomes anogénitaux

Le vaccin quadrivalent, qui contient le PVH-6 et le PVH-11, les types les plus couramment à l'origine des condylomes anogénitaux, lorsqu'il est administré dans le cadre d'un calendrier en 3 doses, fournit un haut niveau de protection contre les condylomes chez l'homme et chez la femme et les lésions précancéreuses de la zone anogénitale chez les hommes susceptibles de 16 à 26 ans. La présence de cette protection a été démontrée sur une durée allant jusqu'à 8 ans. Parmi les personnes vaccinées qui étaient séronégatives pour les types de PVH entrant dans la composition du vaccin, on a observé des taux de séroconversion et des titres d'anticorps contre les pseudoparticules virales de PVH-6 et de PVH-11 élevés chez les femmes de 9 à 45 ans et chez les hommes de 9 à 26 ans.<sup>63</sup> Des études de l'efficacité vaccinale ont montré que chez les individus naïfs pour les PVH, le vaccin anti-PVH quadrivalent conférait une protection

<sup>60</sup> Grading of scientific evidence – table III: Efficacy of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls to prevent cervical cancer. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_2vs3_immunocompetent.pdf)

<sup>62</sup> Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451. doi: 10.1093/jnci/djr319.

<sup>63</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>61</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau III: Comparaison de l'immunogénicité de 2 doses et de 3 doses de vaccin anti-PVH chez des filles immunocompétentes afin de prévenir le cancer du col de l'utérus. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_2vs3\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_2vs3_immunocompetent.pdf)

<sup>62</sup> Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451. doi: 10.1093/jnci/djr319.

<sup>63</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.

of about 83% for all anogenital warts.<sup>50,64</sup> In ITT analyses, in which young women were vaccinated regardless of their prior HPV exposure but with a maximum of 4 lifetime sexual partners and no history of abnormal cervical smears, efficacy of 62% against all anogenital warts was reported.<sup>50,65</sup> In a number of industrialized countries (Australia, Sweden, Denmark and the United States of America) substantial decreases in cases of genital warts have been observed following the introduction of a national HPV vaccination programme using quadrivalent vaccine.<sup>66</sup> There is also some evidence that the bivalent vaccine may provide a degree of protection against anogenital warts, although with lower efficacy than the quadrivalent vaccine.<sup>67,68</sup>

A recent systematic review found no evidence of HPV vaccine efficacy in preventing vaccine type HPV-associated pre-cancer in women who had evidence of prior HPV exposure.<sup>69</sup>

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

Limited information is available on the immunogenicity of HPV vaccines in people who are immunocompromised and/or HIV-infected. Data on the use of HPV vaccines in a 3-dose schedule in HIV-seropositive females<sup>70,71</sup> and males,<sup>72</sup> and in HIV-infected children aged 7–12 years,<sup>73</sup> are reassuring in terms of safety.<sup>74</sup> Seropositivity rates among HIV-positive vaccinees are

proche de 100% contre les condylomes anogénitaux associés au PVH-6 et au PVH-11, avec une efficacité d'environ 83% pour l'ensemble des condylomes anogénitaux.<sup>50,64</sup> Dans le cadre d'analyses en ITT, portant sur des jeunes femmes vaccinées indépendamment de leur exposition antérieure aux PVH, mais ayant eu au maximum 4 partenaires sexuels au cours de leur vie et n'ayant jamais fourni de frottis cervical anormal, une efficacité de 62% contre la totalité des condylomes anogénitaux a été rapportée.<sup>50,65</sup> Dans un certain nombre de pays industrialisés (Australie, Danemark, États-Unis d'Amérique et Suède), des baisses substantielles des nombres de cas de condylomes anogénitaux ont été observées suite à l'introduction d'un programme national de vaccination contre le PVH faisant appel au vaccin quadrivalent.<sup>66</sup> On dispose aussi de preuves de la capacité du vaccin bivalent à fournir un certain degré de protection contre les condylomes anogénitaux, mais avec une moindre efficacité que le vaccin quadrivalent.<sup>67,68</sup>

Une revue systématique récente n'a relevé aucune preuve de l'efficacité du vaccin anti-PVH dans la prévention des préancers associés aux types de PVH vaccinaux chez les femmes dont l'exposition antérieure à des PVH était attestée.<sup>69</sup>

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

On dispose d'informations limitées sur l'immunogénicité des vaccins anti-PVH chez les personnes immunodéprimées et/ou infectées par le VIH. Les données sur l'utilisation de ces vaccins dans le cadre d'un calendrier en 3 doses chez des femmes<sup>70,71</sup> et des hommes<sup>72</sup> séropositifs pour le VIH ainsi que chez des enfants de 7 à 12 ans<sup>73</sup> infectés par ce virus sont rassurantes sur le plan de l'innocuité.<sup>74</sup> Les taux de séropositivity chez les

<sup>64</sup> Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.

<sup>65</sup> Grading of scientific evidence – table IV: Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_protection\\_warts\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf)

<sup>66</sup> Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

<sup>67</sup> Howell-Jones et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

<sup>68</sup> Blomberg M et al., Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934, doi: 10.1093/cid/cit436.

<sup>69</sup> Miltz A, Price H, Shamanesh M, et al. Systematic review and meta-analysis of I1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348

<sup>70</sup> Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

<sup>71</sup> Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, 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>72</sup> Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

<sup>73</sup> Levin MJ, Moscicki AB, Song L, Fenton T, Meyer WA, Read JS, Handelsman EL, Nowak B, Sattler CA 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>74</sup> Grading of scientific evidence – table V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf)

<sup>64</sup> Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.

<sup>65</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau IV: Protection contre les condylomes anogénitaux conférée par la vaccination anti-PVH chez des filles immunocompétentes. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_protection\\_warts\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf)

<sup>66</sup> Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

<sup>67</sup> Howell-Jones et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

<sup>68</sup> Blomberg M et al., Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934, doi: 10.1093/cid/cit436.

<sup>69</sup> Miltz A, Price H, Shamanesh M, et al. Systematic review and meta-analysis of I1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348

<sup>70</sup> Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

<sup>71</sup> Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, 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>72</sup> Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

<sup>73</sup> Levin MJ, Moscicki AB, Song L, Fenton T, Meyer WA, Read JS, Handelsman EL, Nowak B, Sattler CA 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>74</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau V: Innocuité de la vaccination anti-PVH chez les filles infectées. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf)



comparable to those in HIV-negative vaccinees,<sup>75</sup> regardless of whether they are receiving antiretroviral therapy.<sup>76</sup> No data on immunogenicity are available on use of the 2-dose schedule for bivalent or quadrivalent vaccines in HIV-infected individuals.

### Cross-protection

When administered in 3-dose schedules, both HPV vaccines provide some cross-protection against HPV genotypes that are not included in the vaccines.

The bivalent vaccine induces strong neutralizing antibody responses (>50% seropositivity) to HPV-31, HPV-33, HPV-45, and HPV-52. The quadrivalent vaccine induces neutralizing antibody responses to HPV-31, HPV-33 and HPV-52. Serum-neutralizing antibody responses against non-vaccine HPV types have been reported to be broader and of a higher magnitude in the bivalent versus quadrivalent vaccine recipients. The clinical significance and longevity of this cross-protection are unclear.<sup>77, 78, 79</sup> The vaccines appear to differ in their degree of cross protection.<sup>80</sup>

The efficacy of the quadrivalent vaccine against CIN (any grade) and CIN 2/3 or AIS caused by 10 non-vaccine HPV types (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) structurally related to HPV-16 or HPV-18 was evaluated in the combined Phase III efficacy studies after a median follow-up of 3.7 years. For composite endpoints, statistically significant efficacy against disease was demonstrated against HPV-31 related to HPV-16 (primarily) whereas no statistically significant efficacy was observed for HPV types related to HPV-18 (including HPV-45). For the 10 individual HPV types, statistical significance was only reached for HPV-31.

The cross-protective efficacy of a 3-dose schedule of bivalent vaccine against histopathological and virological endpoints (persistent infection) has been evaluated for 12 non-vaccine oncogenic HPV types. HPV-31, HPV-33 and HPV-45 showed statistically significant cross-protection against 6-month persistent infection and CIN 2 endpoints in all study cohorts.

personnes vaccinées, infectées par le VIH, sont comparables à ceux des personnes vaccinées séronégatives<sup>75</sup> pour ce virus, qu'elles reçoivent ou non un traitement antirétroviral.<sup>76</sup> Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible concernant l'utilisation du calendrier en 2 doses pour les vaccins bivalent et quadrivalent chez des individus infectés par le VIH.

### Protection croisée

Lorsqu'ils sont administrés selon des calendriers en 3 doses, les 2 vaccins anti-PVH fournissent une certaine protection croisée contre des génotypes de PVH non contenus dans le vaccin.

Le vaccin bivalent induit de fortes réponses en anticorps neutralisants (>50% de séropositivité) contre le PVH-31, le PVH-33, le PVH-45 et le PVH-52. Le vaccin quadrivalent suscite des réponses en anticorps neutralisants contre le PVH-31, le PVH-33 et le PVH-52. Il a été signalé que les réponses en anticorps neutralisants sériques contre des types ne figurant pas dans la composition du vaccin étaient plus larges et plus intenses pour le vaccin bivalent que pour le vaccin quadrivalent. L'importance sur le plan clinique et la durée de cette protection croisée sont mal connues.<sup>77, 78, 79</sup> Les 2 vaccins semblent donc différer dans le degré de protection croisée qu'ils confèrent.<sup>80</sup>

L'efficacité du vaccin quadrivalent contre les CIN (de tous grades) et les CIN 2/3 ou les AIS provoquées par 10 types de PVH non vaccinaux (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), apparentés sur le plan structural au PVH-16 ou au PVH-18, a été évaluée dans le cadre d'études d'efficacité combinées de phase III, après un suivi d'une durée médiane de 3,7 ans. Concernant les critères de jugement composites, on a mis en évidence une efficacité statistiquement significative contre les maladies causées par le PVH-31 apparenté au PVH-16 (principalement), tandis qu'aucune efficacité statistiquement significative n'était observée pour les types de PVH apparentés au PVH-18 (y compris le PVH-45). Concernant les 10 types de PVH pris individuellement, on n'a obtenu de significativité statistique que pour le PVH-31.

L'efficacité de la protection croisée de l'administration selon un calendrier en 3 doses du vaccin bivalent contre des critères de jugement histopathologiques et virologiques (infection persistante) a été évaluée pour 12 types de PVH oncogènes non vaccinaux. On a constaté pour le PVH-31, le PVH-33 et le PVH-45, une protection croisée statistiquement significative contre les critères de jugement que sont les infections persistantes pendant 6 mois et les CIN 2 dans l'ensemble des cohortes étudiées.

<sup>75</sup> Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf)

<sup>76</sup> Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, Durand C, Hervé C, Descamps D. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745-53. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.032. Epub 2013 Oct 1. PubMed PMID: 24091311.

<sup>77</sup> MalagonT, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

<sup>78</sup> Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

<sup>79</sup> Draper E, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.

<sup>80</sup> Markovitz LE, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* August 29, 2014/63(RR05);1–30.

<sup>75</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VI: Efficacité de la vaccination anti-PVH chez les filles infectées. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_efficacy\\_hiv.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf)

<sup>76</sup> Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, Durand C, Hervé C, Descamps D. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745-53. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.032. Epub 2013 Oct 1. PubMed PMID: 24091311.

<sup>77</sup> MalagonT, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

<sup>78</sup> Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

<sup>79</sup> Draper E, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.

<sup>80</sup> Markovitz LE, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* August 29, 2014/63(RR05);1–30.

## Duration of protection

Two literature reviews (1 systematic and 1 descriptive review) that considered data for the bivalent and quadrivalent vaccines using 3-dose schedules concluded that serum antibodies reach their peak soon after the third dose and plateau at approximately 2 years and remain stable for at least 5 years after vaccination.<sup>81, 51</sup> For the bivalent vaccine, immunogenicity and efficacy of a 3-dose schedule against infection and cervical lesions associated with HPV-16/18 have been demonstrated up to 8.4 and 9.4 years respectively.<sup>82</sup> For the quadrivalent vaccine, after a 3-dose schedule, immunogenicity data up to 8 years show that antibody titres against HPV-18 wane after approximately 4 years, while efficacy against infection and cervical lesions associated with HPV-16/18 has been shown to persist up to 8 years.<sup>51, 52</sup> This observation is in accordance with the current understanding that protection persists at antibody titres too low for detection with current assays. Also, long-term follow-up studies show continued effectiveness up to 8 years after vaccination.

Antibody with a 2-dose schedule (0, 6 months) of the bivalent vaccine in girls aged 9–14 years remained comparable to that with the licensed 3-dose schedule in women aged 15–25 years up to 5 years after first vaccination, indicating similar decay kinetics. Whether booster doses will be required several years after the primary immunization (prime and prime-boost) series is unknown at this time. Based on available data up to 9 years after the primary 3-dose immunization series with bivalent vaccine, there is no evidence that efficacy against infection and CIN 3 lesions associated with HPV-16/18 wanes over time.<sup>83</sup>

The routine use of quadrivalent HPV vaccine significantly decreases the incidence of anogenital warts.<sup>68</sup> There is evidence of a reduction in high-grade cervical abnormalities and reduction of precancerous cervical lesions among young adult women.<sup>84, 85</sup> Also, there are data which show that vaccination significantly reduces the prevalence of HPV types among young adult females at the population level.<sup>86</sup>

## Durée de la protection

Deux revues de la littérature (1 revue systématique et 1 revue descriptive) examinant les données sur les vaccins bivalent et quadrivalent administrés selon un calendrier en 3 doses ont conclu que les anticorps sériques atteignaient leur niveau maximum peu de temps après la troisième dose, puis se stabilisaient en plateau au bout d'approximativement 2 ans et restaient stables pendant au moins 5 ans après la vaccination.<sup>81, 51</sup> Dans le cas du vaccin bivalent, l'immunogénicité et l'efficacité de son administration selon un calendrier en 3 doses contre les infections et les lésions cervicales associées aux PVH 16/18 ont été démontrées sur une durée allant jusqu'à 8,4 ans et 9,4 ans respectivement.<sup>82</sup> En ce qui concerne le vaccin quadrivalent, des données d'immunogénicité sur une durée allant jusqu'à 8 ans montrent que les titres d'anticorps contre le PVH-18 diminuent progressivement après approximativement 4 ans, tandis qu'il a été mis en évidence que l'efficacité contre les infections et les lésions cervicales associées aux PVH 16/18 persistait jusqu'à 8 ans.<sup>51, 52</sup> Cette observation est en accord avec les connaissances actuelles selon lesquelles une protection subsiste, mais avec des titres d'anticorps trop bas pour être détectés par les épreuves actuellement disponibles. De même, des études de suivi à long terme montrent que l'efficacité perdure jusqu'à 8 ans après la vaccination.

Avec l'administration selon un calendrier en 2 doses (0, 6 mois) du vaccin bivalent chez des filles de 9-14 ans, les anticorps restaient à un niveau comparable à celui obtenu avec le calendrier en 3 doses homologué chez les femmes de 15 à 25 ans jusqu'à 5 ans après la première vaccination, ce qui indique une cinétique de décroissance des anticorps similaire. On ne sait pas actuellement si des doses de rappel seront nécessaires plusieurs années après la série de vaccinations primaire (primo-vaccination et rappel). D'après les données disponibles jusqu'à 9 ans après l'administration de la série primaire de 3 doses pour le vaccin bivalent, il n'existe aucune preuve que l'efficacité contre les infections et les lésions de type CIN 3 associées aux PVH 16/18 s'estompe avec le temps.<sup>83</sup>

L'utilisation systématique du vaccin quadrivalent diminue significativement l'incidence des condylomes anogénitaux.<sup>68</sup> Il existe des preuves d'une diminution des anomalies cervicales de haut grade et des lésions cervicales précancéreuses chez les jeunes femmes adultes.<sup>84, 85</sup> De même, on dispose de données montrant que la vaccination réduit significativement la prévalence de certains types de PVH chez les jeunes femmes adultes au niveau d'une population.<sup>86</sup>

<sup>81</sup> Erickson BK, Landers EE, Huh WK. Update on Vaccination Clinical Trials for HPV-Related Disease. *Clinical Therapeutics*, 2014;36(1):8–16.

<sup>82</sup> Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04 adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014;10(8).

<sup>83</sup> Grading of scientific evidence – table VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_duration\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf)

<sup>84</sup> Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

<sup>85</sup> Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

<sup>86</sup> Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, 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>81</sup> Erickson BK, Landers EE, Huh WK. Update on Vaccination Clinical Trials for HPV-Related Disease. *Clinical Therapeutics*, 2014;36(1):8–16.

<sup>82</sup> Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04 adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014;10(8).

<sup>83</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VII: Durée de la protection conférée par la vaccination anti-PVH chez des femmes immunocompétentes. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_duration\\_immunocompetent.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf)

<sup>84</sup> Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

<sup>85</sup> Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

<sup>86</sup> Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, 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.

## Vaccine safety

The WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) has regularly reviewed the evidence on the safety of HPV vaccines. The Committee reviewed post-licensure surveillance data from the United States, Australia, Japan and the manufacturers. Data from all sources continue to be positive regarding the safety of both vaccines. GACVS concluded in March 2014 that both HPV vaccines continue to have an excellent safety profile.<sup>87, 88</sup>

*Local reactions:* Injection site pain is very common, having been reported in up to 80% of vaccinees for both bivalent and quadrivalent vaccines. Severe pain (spontaneous pain or pain that prevented normal activity) was reported for approximately 6% of vaccinees. In pre-licensure placebo-controlled clinical trials of the quadrivalent vaccine, injection site reactions consisted of pain (84%), erythema (<25%) and swelling (25%), with pain occurring more commonly than in the placebo groups— both for saline-only placebo (pain 49%) and aluminium placebo (pain 75%). Local adverse reactions were similar following bivalent HPV vaccination with 78% of vaccine recipients experiencing injection site pain compared with 52% among those who received the adjuvant alone or 59% among those who received hepatitis A vaccine. In a trial comparing the 2 HPV vaccines in >1000 women aged 18–45, local reactions occurred more frequently with bivalent than quadrivalent vaccine. Injection site reactions included pain (92.9% bivalent, 71.6% quadrivalent), redness (44.3% bivalent, 25.6% quadrivalent) and swelling (36.5% bivalent, 21.8% quadrivalent).<sup>89</sup>

A review of the evidence regarding the safety of HPV vaccines concluded that both vaccines are associated with relatively high rates of injection site reactions, particularly pain, but these are usually of short duration and resolve spontaneously.<sup>90</sup>

*Systemic reactions:* In pre-licensure clinical trials of the quadrivalent vaccine, systemic adverse events were monitored for the first 15 days post vaccination. Pyrexia was the only reported adverse event that occurred in >10% of vaccinees and more frequently than in placebo groups (10.1% and 8.4%, respectively). Other minor systemic adverse events were reported, but with <0.5% difference in the vaccinated group. Mild systemic ad-

## Innocuité des vaccins

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale de l'OMS (GACVS) a régulièrement examiné les données sur l'innocuité des vaccins anti-PVH. Il a aussi examiné les données de surveillance post-autorisation provenant d'Australie, des États-Unis d'Amérique, du Japon et des fabricants. Les éléments émanant de l'ensemble des sources continuent d'être positifs concernant l'innocuité des 2 vaccins contre les papillomavirus. Le GACVS a conclu en mars 2014 que ces 2 vaccins présentaient toujours un excellent profil d'innocuité.<sup>87, 88</sup>

*Réactions locales:* la douleur au niveau du site d'injection est très courante: elle est signalée par une proportion des personnes vaccinées allant jusqu'à 80% pour le vaccin bivalent, comme pour le quadrivalent. Une douleur sévère (spontanée ou empêchant une activité normale) a été rapportée par approximativement 6% des individus vaccinés. Dans les essais cliniques contrôlés contre placebo préalables à l'homologation du vaccin quadrivalent, les réactions au site d'injection prenaient la forme d'une douleur (84%), d'un érythème (<25%) ou d'un œdème (25%), la douleur était plus fréquente que dans les groupes placebos, tant pour le groupe placebo recevant seulement une solution saline (douleur: 49%) que pour celui recevant aussi de l'aluminium (douleur: 75%). Les réactions indésirables locales étaient similaires après la vaccination avec le vaccin bivalent, avec 78% des personnes vaccinées subissant une douleur au niveau du site d'injection contre 52% de celles ayant reçu l'adjuvant seul et 59% de celles ayant reçu un vaccin contre l'hépatite A. Dans le cadre d'un essai comparant les 2 vaccins anti-PVH chez >1000 femmes de 18 à 45 ans, on a enregistré plus fréquemment des réactions locales avec le vaccin bivalent, qu'avec le vaccin quadrivalent. Parmi les réactions au site d'injection, on recensait de la douleur (92,9% pour le bivalent, 71,6% pour le quadrivalent), des rougeurs (44,3% pour le bivalent, 25,6% pour le quadrivalent) et des œdèmes (36,5% pour le bivalent, 21,8% pour le quadrivalent).<sup>89</sup>

Une revue des éléments disponibles concernant l'innocuité des vaccins anti-PVH est parvenue à la conclusion que les 2 vaccins étaient associés à des taux relativement élevés de réactions au site d'injection, notamment sous la forme de douleur, mais que ces réactions étaient habituellement de courte durée et spontanément résolutive.<sup>90</sup>

*Réactions systémiques:* dans le cadre des essais cliniques pré-homologation du vaccin quadrivalent, on a également suivi les effets indésirables systémiques pendant les 15 premiers jours suivant la vaccination. La pyrexie a été le seul événement indésirable signalé chez >10% des personnes vaccinées et plus fréquemment que dans les groupes placebos (10,1% et 8,4%, respectivement). D'autres événements systémiques mineurs ont été rapportés, mais avec 0,5% de moins d'effets secondaires

<sup>87</sup> GACVS Safety update on HPV Vaccines. Geneva, 13 June 2013 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/130619HPV\\_VaccineGACVSstatement.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf) and [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/wer8829.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf?ua=1), accessed September 2014).

<sup>88</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HP\\_V12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf?ua=1), accessed September 2014).

<sup>89</sup> Einstein MH, Baron M, Levin MJ, 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. doi: 10.4161/hv.7.12.18281

<sup>90</sup> Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*, 2013;36(6):393–412.

<sup>87</sup> GACVS Safety update on HPV Vaccines. Geneva, 13 June 2013 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/130619HPV\\_VaccineGACVSstatement.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf) and [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/wer8829.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf?ua=1), consulté en septembre 2014).

<sup>88</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACVS\\_Statement\\_HP\\_V12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf?ua=1), consulté en septembre 2014).

<sup>89</sup> Einstein MH, Baron M, Levin MJ, 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. doi: 10.4161/hv.7.12.18281

<sup>90</sup> Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*, 2013;36(6):393–412.

verse events possibly related to vaccination included headache, dizziness, myalgia, arthralgia, and gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain). In a direct comparison of the bivalent and quadrivalent vaccines, systemic reactions were reported at comparable rates, with the exception of fatigue in 49.8% (95% CI: 45.5–54.2) vs 39.8% (95% CI: 35.6–44.1) and myalgia in 27.6% (95% CI: 23.8–31.6) vs. 19.6% (95% CI: 16.3–23.3) respectively.<sup>88</sup>

Post-marketing surveillance indicates that systemic reactions were reported as generally mild and self-limiting. Post-vaccination syncope has been reported, as for many vaccines, but can be minimized and its complications avoided with appropriate care.<sup>90</sup>

In pre-licensure trials, no serious adverse events attributable to the vaccine were recorded for either the quadrivalent or bivalent vaccine.<sup>91</sup> Post-licensure clinical trials have included a randomized comparative cohort study on the safety of the quadrivalent and bivalent vaccines in women aged 18–45 years. Systemic adverse events were monitored for 7 days and 30 days post vaccination. No clinically relevant differences were seen between the vaccinated groups (quadrivalent vs bivalent) with regard to new onset chronic disease, including new onset autoimmune disease. Follow-up findings for this cohort 18 months after the last dose of HPV vaccine (at 24 months) were similar in both groups.<sup>89</sup> Case reports have linked vaccination with a range of new onset chronic conditions, including autoimmune diseases. However, a well-conducted population-based study on post-licensure safety surveillance shows no association between HPV vaccine and such conditions.

A review of post-licensure safety surveillance during >4 years of routine use of the bivalent vaccine found no patterns or trends for potential immune-mediated diseases after vaccination.<sup>92</sup> Observed incidences of Bell's palsy and confirmed Guillain-Barré syndrome were within the expected range in the general population.

Although available information on the safety and immunogenicity of HPV vaccines in immunocompromised and/or HIV-infected individuals is limited, vaccination with HPV appears to be safe in those groups.<sup>76</sup>

The safety and efficacy of the HPV vaccines in children younger than 9 years have not yet been established.

**Pregnancy:** In the absence of well-controlled studies in pregnant women, vaccination with HPV vaccine is not recommended in pregnancy as a precautionary measure. However, some data are available from pregnant

dans le groupe vacciné que dans le groupe non vacciné. Parmi les événements indésirables systémiques bénins potentiellement associés à la vaccination, on peut mentionner les réactions suivantes: céphalées, vertiges, myalgie, arthralgie et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale). Lors d'une comparaison directe entre le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent, les réactions systémiques ont été rapportées avec des fréquences comparables, à l'exception de la fatigue constatée chez 49,8% (IC à 95%: 45,5-54,2) contre 39,8% (35,6-44,1) des sujets et de la myalgie relevée chez 27,6% (IC à 95%: 23,8-31,6) contre 19,6% (16,3-23,3) des sujets respectivement.<sup>88</sup>

La surveillance post-commercialisation indique que les réactions systémiques sont généralement bénignes et auto-limitantes. Des syncopes postvaccinales ont été rapportées, comme pour de nombreux vaccins, mais on peut en limiter la fréquence et les complications moyennant des soins appropriés.<sup>90</sup>

Lors des essais pré-homologation, aucun événement indésirable grave attribuable au vaccin quadrivalent ou bivalent n'a été enregistré.<sup>91</sup> Parmi les essais cliniques post-homologation, on a réalisé une étude de cohorte randomisée comparative de l'innocuité des vaccins bivalent et quadrivalent chez des femmes de 18 à 45 ans. On a effectué un suivi des événements indésirables systémiques pendant 7 jours et 30 jours après la vaccination. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été relevée entre les groupes vaccinés (avec le vaccin quadrivalent et avec le vaccin bivalent) pour ce qui concerne l'apparition nouvelle d'une maladie chronique, et notamment d'une maladie auto-immune. Les résultats du suivi de cette cohorte 18 mois après l'administration de la dernière dose de vaccin anti-PVH (à 24 mois) étaient similaires pour les 2 groupes.<sup>89</sup> Les notifications de cas ont associé la vaccination à l'apparition nouvelle d'une série d'affections chroniques, dont des maladies auto-immunes. Néanmoins, une étude en population bien conduite sur la surveillance de l'innocuité post-homologation n'a mis en évidence aucune association entre les vaccins anti-PVH et cette série d'affections.

Un bilan de la surveillance de l'innocuité post-homologation sur >4 années d'utilisation systématique du vaccin bivalent n'a relevé aucun schéma ou aucune tendance indiquant un risque de maladie à médiation immunitaire après la vaccination.<sup>92</sup> Les incidences observées de la paralysie de Bell et du syndrome de Guillain-Barré confirmé se situaient dans la plage attendue dans la population générale.

Bien que les informations disponibles sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins anti-PVH chez les individus immunodéprimés et/ou infectés par le VIH soient limitées, la vaccination contre le papillomavirus semble sans risque pour ces groupes.<sup>76</sup>

L'innocuité et l'efficacité des vaccins anti-PVH n'ont pas encore été bien établies chez les enfants de <9 ans.

**Grossesse:** En l'absence d'études bien conduites chez des femmes enceintes, la vaccination par un vaccin anti-PVH n'est pas recommandée pendant la grossesse en tant que mesure de précaution. Cependant, certaines données sont disponibles pour

<sup>91</sup> Grading of scientific evidence – table VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf)

<sup>92</sup> Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. 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>91</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VIII: Innocuité de la vaccination anti-PVH chez les jeunes femmes. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf)

<sup>92</sup> Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. 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.

women inadvertently enrolled in Phase III clinical trials with known pregnancy outcomes, and through the establishment of pregnancy registers. No specific safety concerns have been identified for the outcome of pregnancy or for fetal development in the women given either HPV vaccine when compared with women who received placebo or control vaccines.<sup>93, 94</sup>

Assessment of post-licensure surveillance data of the quadrivalent vaccine from a large 6-year pregnancy registry, including women from the United States, France, and Canada,<sup>95</sup> estimated the prevalence of major birth defects as 2.5 per 100 live-born neonates (95% CI: 1.7–3.4). This was not greater than the a priori defined reference rate of 2.67 per 100 live-born neonates. The overall rate of spontaneous abortion was 6.7 per 100 outcomes (95% CI: 5.5–8.2). There were 12 fetal deaths (0.8/100 outcomes, 95% CI: 0.4–1.4) which were not clustered around a specific abnormality. A review summarizing the post-licensure safety surveillance during >4 years of routine use of the bivalent vaccine found that outcomes of pregnancy in women who were inadvertently vaccinated during pregnancy were similar to published estimates for non-vaccinated women. Data on safety of the HPV vaccine when unintentionally administered during pregnancy are reassuring.<sup>96</sup>

### Co-administration with other vaccines

According to the manufacturers, both vaccines may be administered concomitantly with booster vaccine containing diphtheria (d), tetanus (T) and acellular pertussis with or without inactivated poliomyelitis (IPV, dTpa, dTpa-IPV vaccines), with no clinically relevant interference with antibody response to any of the components of either vaccine. The sequential administration of combined dTpa-IPV followed by HPV bivalent vaccine 1 month later tended to elicit lower anti-HPV-16 and anti-HPV-18 GMTs than to HPV vaccine alone. The clinical relevance of this observation is not known. HPV vaccines may be administered concomitantly with a combined hepatitis A (inactivated) plus hepatitis B vaccine or with hepatitis B vaccine. Anti-HBs GMCs were significantly lower on co-administration, but the clinical relevance of this observation is not known. If HPV vaccine is given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites.<sup>32, 33</sup>

des femmes enceintes recrutées par inadvertance dans des essais cliniques de phase III et dont on connaît l'issue de la grossesse, ainsi que par le biais des registres des grossesses. Aucun problème d'innocuité spécifique n'a été identifié concernant l'issue de la grossesse ou le développement fœtal chez les femmes ayant reçu un vaccin anti-PVH par comparaison avec des femmes ayant reçu un placebo ou un vaccin témoin.<sup>93, 94</sup>

L'évaluation de données de surveillance post-homologation pour le vaccin quadrivalent provenant d'un vaste registre des grossesses sur 6 ans, incluant des femmes vivant au Canada,<sup>95</sup> aux États-Unis d'Amérique et en France, a permis d'estimer la prévalence des principaux défauts congénitaux à 2,5 pour 100 enfants nés vivants (IC à 95%: 1,7-3,4). Ce chiffre n'était pas plus élevé que le taux de référence défini à priori de 2,67 pour 100 enfants nés vivants. Le taux d'avortement spontané était de 6,7 pour 100 issues de la grossesse (IC à 95%: 5,5-8,2). On a relevé 12 décès fœtaux (0,8/100 issues de la grossesse, IC à 95%: 0,4-1,4), qui n'étaient pas regroupés autour d'une anomalie spécifique. Un bilan récapitulatif des données de surveillance de l'innocuité post-homologation sur >4 années d'utilisation systématique du vaccin bivalent a constaté que les issues de la grossesse chez les femmes vaccinées par inadvertance alors qu'elles étaient enceintes étaient similaires aux estimations publiées pour les femmes non vaccinées. Les données sur l'innocuité du vaccin anti-PVH administré involontairement pendant la grossesse sont rassurantes.<sup>96</sup>

### Co-administration avec d'autres vaccins

Selon les fabricants, les 2 vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps qu'une dose vaccinale de rappel des vaccins contre la diphtérie (d), tétanos (T) et coqueluche acellulaire, avec ou sans vaccin antipoliomyélique inactivé (vaccin IPV, dTpa ou dTpa-IPV), sans qu'il se produise d'interférence pertinente sur le plan clinique avec la réponse en anticorps à aucun des composants de 2 vaccins. L'administration séquentielle d'un vaccin dTpa-IPV combiné, puis d'un vaccin anti-PVH bivalent 1 mois plus tard, a eu tendance à induire des valeurs plus basses en moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-PVH-16 et anti-PVH-18 que le vaccin anti-PVH seul. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Les vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps qu'un vaccin combiné anti-hépatite A (inactivé) et anti-hépatite B ou qu'un vaccin anti-hépatite B. En moyenne géométrique, les titres d'anticorps anti-HBs étaient significativement plus bas lors d'une co-administration, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas non plus connue. Si le vaccin anti-PVH est administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les 2 vaccins devront toujours être injectés en des sites différents.<sup>32, 33</sup>

<sup>93</sup> FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>.

<sup>94</sup> Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, Hildesheim A, Rodriguez AC, Solomon D, Herrero R, Schiffman M; CVT group. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712. doi:10.1136/bmj.c712. PubMed PMID: 20197322; PubMed Central PMCID: PMC2831171.

<sup>95</sup> Goss MA, Lievano F, Seminack MM, Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.

<sup>96</sup> Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Singhs HL, Ciprero KL, Saah A, Marino D, Ryan D, Radley D, Zhou H, Haupt RM, Garner EI. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*, 2009;114(6):1179-88. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ca21.

<sup>93</sup> FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>.

<sup>94</sup> Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, Hildesheim A, Rodriguez AC, Solomon D, Herrero R, Schiffman M; CVT group. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712. doi:10.1136/bmj.c712. PubMed PMID: 20197322; PubMed Central PMCID: PMC2831171.

<sup>95</sup> Goss MA, Lievano F, Seminack MM, Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.

<sup>96</sup> Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Singhs HL, Ciprero KL, Saah A, Marino D, Ryan D, Radley D, Zhou H, Haupt RM, Garner EI. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*, 2009;114(6):1179-88. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ca21.

The manufacturers' information is supported by the findings of 2 systematic reviews,<sup>97, 89</sup> which summarized available studies on the safety and immunogenicity of HPV vaccine co-administered with different vaccines. It was concluded that there was non-inferiority of immune response when HPV vaccine was co-administered with other vaccines and no significant increases in overall reactogenicity, including local and systemic adverse events, in co-administered groups. These reviews also included co-administration with conjugate meningococcal vaccine.

Co-administration with other vaccines – including influenza, measles, mumps or rubella vaccines – has not been described.

### Cost-effectiveness

Assessment of cost-effectiveness of HPV vaccines is heavily influenced by parameters including vaccine price, operational costs, HPV prevalence, number of vaccine doses, and uptake of cancer screening and treatment, especially in resource-constrained settings.<sup>98, 99, 100</sup> Global cost-effectiveness analysis informed by country-based evidence suggests that vaccinating pre-adolescent girls is usually cost-effective, particularly in resource-constrained settings where alternative cervical cancer prevention and control measures often have limited coverage.<sup>101, 102, 103</sup> As decisions on introduction of vaccines are often influenced by funding agencies, analysis such as budget impact assessments focusing on cost-saving, affordability and sustainability are relevant in resource-constrained settings.<sup>99, 100, 104</sup>

Assessment of incremental cost-effectiveness of various immunization schedules is also influenced by assumptions on the duration of protection. Two dynamic models, a compartmental transmission model<sup>105</sup> and an

Les informations fournies par les fabricants sont confortées par les résultats de 2 revues systématiques,<sup>97, 89</sup> qui résument les études disponibles sur l'innocuité et l'immunogénéité des vaccins anti-PVH co-administrés avec différents autres vaccins. Il en a été conclu que la réponse immunitaire n'était pas diminuée lorsque le vaccin anti-PVH était co-administré avec d'autres vaccins et qu'il n'y avait pas d'augmentation significative de la réactogénéité globale, y compris les événements indésirables locaux et systémiques, dans les groupes ayant subi une co-administration. Ces revues ont aussi couvert la co-administration avec un vaccin anti-méningococcique conjugué.

La co-administration avec d'autres vaccins – et notamment avec les vaccins antigrippaux antirougeoleux, anti-ourliens et antirubéoleux – n'a pas été décrite.

### Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité des vaccins anti-PVH est fortement influencé par des paramètres tels que le prix du vaccin, les coûts opérationnels, la prévalence du PVH, le nombre de doses de vaccin et la mise en œuvre du dépistage du cancer et des traitements anti-cancéreux, notamment dans les pays disposant de ressources limitées.<sup>98, 99, 100</sup> L'analyse de ce rapport coût/efficacité à l'échelle mondiale, à partir des éléments fournis par les pays, laisse à penser que la vaccination des filles au stade pré-adolescent offre habituellement un bon rapport coût/efficacité, en particulier dans les pays disposant de ressources limitées, où les autres mesures pour prévenir et combattre le cancer du col utérin n'ont souvent qu'une couverture restreinte.<sup>101, 102, 103</sup> Les décisions concernant l'introduction des vaccins étant fréquemment influencées par les organismes de financement, des analyses comme les évaluations de l'impact budgétaire, axées sur les économies possibles et sur l'accessibilité économique et la durabilité de l'intervention sont utiles pour les pays disposant de ressources restreintes.<sup>99, 100, 104</sup>

L'évaluation du rapport coût/efficacité incrémental des divers calendriers de vaccination dépend aussi des hypothèses sur la durée de la protection. Deux modèles dynamiques, un modèle compartimental de la transmission<sup>105</sup> et un modèle selon une

<sup>97</sup> Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.

<sup>98</sup> Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsithikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med*, 2011;9:54.

<sup>99</sup> Jit M, Levin C, Brisson M, Levin A, Resch S, Berkhof J, Kim J, Hutubessy R. Economic analyses to support decisions about HPV vaccination in low- and middle-income countries: a consensus report and guide for analysts. *BMC Med*, 2013;11:23.

<sup>100</sup> Goldie SJ, O'Shea M, Diaz M, Kim SY. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reprod Health Matters*, 2008;16(32):86–96.

<sup>101</sup> Kim SY, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden. *BMC Infect Dis*, 2011;11:174.

<sup>102</sup> Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*, 2013;31(37):3786–3804.

<sup>103</sup> Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Global Health*, 2014; 2(7):e406.

<sup>104</sup> Levin A, Wang SA, Levin C, Tsu V, Hutubessy R. Costs of Introducing and Delivering HPV Vaccines in Low and Lower Middle Income Countries: Inputs for GAVI Policy on Introduction Grant Support to Countries. *PLoS One*, 2014;9(6):e101114.

<sup>105</sup> Jit M, Choi YH, Laprise JF, Boily MC, Drolet M, Brisson M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: how well do they need to protect? *Vaccine*, 2014;32(26):3237–3242.

<sup>97</sup> Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.

<sup>98</sup> Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsithikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med*, 2011;9:54.

<sup>99</sup> Jit M, Levin C, Brisson M, Levin A, Resch S, Berkhof J, Kim J, Hutubessy R. Economic analyses to support decisions about HPV vaccination in low- and middle-income countries: a consensus report and guide for analysts. *BMC Med*, 2013;11:23.

<sup>100</sup> Goldie SJ, O'Shea M, Diaz M, Kim SY. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reprod Health Matters*, 2008;16(32):86–96.

<sup>101</sup> Kim SY, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden. *BMC Infect Dis*, 2011;11:174.

<sup>102</sup> Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*, 2013;31(37):3786–3804.

<sup>103</sup> Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Global Health*, 2014; 2(7):e406.

<sup>104</sup> Levin A, Wang SA, Levin C, Tsu V, Hutubessy R. Costs of Introducing and Delivering HPV Vaccines in Low and Lower Middle Income Countries: Inputs for GAVI Policy on Introduction Grant Support to Countries. *PLoS One*, 2014;9(6):e101114.

<sup>105</sup> Jit M, Choi YH, Laprise JF, Boily MC, Drolet M, Brisson M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: how well do they need to protect? *Vaccine*, 2014;32(26):3237–3242.

individual-based transmission model<sup>106, 107</sup> assessed the impact of HPV vaccines, HPV infection, sexual transmission and natural history. Both models predicted that under the hypothetical assumption that a female-only 2-dose schedule has a duration of protection of  $\geq 20$  years, few additional cases will be prevented by adding a third dose. However, if duration of protection is assumed to be  $< 10$  years, the additional benefit of the third dose is much greater. In high-income settings, under the assumption of 10–20 years' duration of protection, adding the third dose has been deemed not cost-effective. The cost-effectiveness of 2-dose vs 3-dose vaccination schedules in low- and middle-income settings still needs to be explored.

Some studies in high-income settings have reported that vaccinating adolescent boys for cervical cancer prevention might potentially be cost-effective, if vaccine coverage in girls is high.<sup>108, 109</sup> However, most analyses in high income settings indicate that extension to boys is not cost-effective unless female vaccine coverage is low and/or the vaccine price is very low.<sup>110</sup> In particular a Canadian model<sup>111</sup> suggests that there will be little additional benefit in extending the target group to include boys. In Brazil a cost-effectiveness assessment assumed that vaccination prevented HPV-16 and HPV-18 infections in individuals not previously infected, and that protection was lifelong, coverage ranged from 0 to 90% in both sexes, and cost per vaccinated individual ranged from US\$ 25 to US\$ 400. At 90% coverage, vaccinating girls alone reduced cancer risk by 63%; including boys at this coverage level provided only 4% further cancer reduction. At a cost per-vaccinated individual of US\$ 50, vaccinating girls alone was US\$ 200 per year of life saved (YLS), while including boys ranged from US\$ 810 to US\$ 18 650 per YLS depending on coverage. For all coverage levels, increasing coverage in girls was more effective and less costly than including boys in the vaccination programme.<sup>112</sup>

approche individuelle de la transmission,<sup>106, 107</sup> ont évalué l'impact des vaccins anti-PVH, les infections à PVH, la transmission par voie sexuelle et l'histoire naturelle de ces infections. Les 2 modèles ont prédit qu'en supposant une durée de la protection  $\geq 20$  ans pour les femmes n'ayant reçu qu'un schéma en 2 doses, l'ajout d'une troisième dose ne préviendrait que quelques cas supplémentaires. Cependant, si l'on suppose une durée de la protection  $< 10$  ans, le bénéfice supplémentaire d'une troisième dose est bien plus important. Dans les pays à revenu élevé, si l'on suppose une durée de la protection de 10-20 ans, l'adjonction d'une troisième dose n'est pas jugée efficace au niveau du coût. Le rapport coût/efficacité des calendriers de vaccination en 2 doses et 3 doses dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est encore à étudier.

Certaines études menées dans des pays à revenu élevé ont signalé que la vaccination des adolescents en vue de prévenir le cancer du col utérin pouvait présenter un bon rapport coût/efficacité, si la couverture vaccinale était élevée chez les filles.<sup>108, 109</sup> Néanmoins, la plupart des analyses réalisées dans ce type de pays indiquent que l'élargissement aux garçons de la vaccination n'est pas efficace sur le plan économique, à moins que la couverture vaccinale féminine ne soit faible et/ou que le prix du vaccin ne soit très bas.<sup>110</sup> En particulier, un modèle canadien<sup>111</sup> suggère que le bénéfice supplémentaire de l'élargissement aux garçons du groupe cible de la vaccination est mince. Au Brésil, une évaluation du rapport coût/efficacité a supposé que la vaccination prévenait les infections par le PVH-16 et le PVH-18 chez les personnes non infectées antérieurement et que cette protection durait pendant la vie entière, que la couverture allait de 0 à 90% pour les deux sexes et que le coût par individu de la vaccination se situait entre US\$ 25 et US\$ 400. Pour une couverture de 90%, vacciner uniquement les filles réduisait le risque de cancer de 63% et inclure les garçons à ce niveau de couverture n'entraînait que 4% supplémentaires de réduction des cancers. Pour un coût par individu vacciné d' US\$ 50, vacciner uniquement les filles fournissait un rapport coût/efficacité d' US\$ 200 par année de vie sauvée (YLS), tandis qu'inclure les garçons donnait un rapport compris entre US\$ 810 et US\$ 18650 par YLS, selon la couverture. Pour l'ensemble des niveaux de couverture, un accroissement de la couverture des filles était plus efficace et moins coûteux que l'inclusion des garçons dans le programme de vaccination.<sup>112</sup>

<sup>106</sup> Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* 2010;28(33):5473–5484.

<sup>107</sup> Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV, Ogilvie G, Deeks SL, Boily MC. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine*, 2013;31(37):3863–3871.

<sup>108</sup> Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*, 2011 Oct 26;29(46):8443–50. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.096.

<sup>109</sup> Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*, 2014;9(3):e89974.

<sup>110</sup> Grading of scientific evidence – table IX: HPV vaccination of males to reduce incidence of cervical cancer in females. Available at [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_male\\_vaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_male_vaccination.pdf)

<sup>111</sup> Brisson M, Van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily M-C. Incremental Impact of Adding Boys to Current Human Papillomavirus Vaccination Programs: Role of Herd Immunity. *J Infect Dis*, 2011; 204:372–376.

<sup>112</sup> Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007;97:1322–1328.

<sup>106</sup> Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* 2010;28(33):5473–5484.

<sup>107</sup> Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV, Ogilvie G, Deeks SL, Boily MC. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine*, 2013;31(37):3863–3871.

<sup>108</sup> Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*, 2011 Oct 26;29(46):8443–50. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.096.

<sup>109</sup> Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*, 2014;9(3):e89974.

<sup>110</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau IX: Vaccination anti-PVH des hommes afin de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes. Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/hpv\\_grad\\_male\\_vaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_male_vaccination.pdf)

<sup>111</sup> Brisson M, Van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily M-C. Incremental Impact of Adding Boys to Current Human Papillomavirus Vaccination Programs: Role of Herd Immunity. *J Infect Dis*, 2011; 204:372–376.

<sup>112</sup> Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007;97:1322–1328.

## WHO position

WHO recognizes the importance of cervical cancer and other HPV-related diseases as global public health problems and reiterates its recommendation that HPV vaccines should be included in national immunization programmes, provided that: prevention of cervical cancer and/or other HPV-related diseases constitutes a public health priority; vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured; and the cost-effectiveness of vaccination strategies in the country or region is considered. Both the quadrivalent and bivalent HPV vaccines have excellent safety and efficacy profiles.

*Strategy for implementation:* HPV vaccines should be introduced as part of a coordinated and comprehensive strategy to prevent cervical cancer and other diseases caused by HPV. This strategy should include education about reducing behaviours that increase the risk of acquiring HPV infection, training of health workers and information to women about screening, diagnosis and treatment of precancerous lesions and cancer. The strategy should also include increased access to quality screening and treatment services and to treatment of invasive cancers and palliative care. The introduction of HPV vaccine should not undermine or divert funding from developing or maintaining effective screening programmes for cervical cancer. HPV vaccination is a primary prevention tool and does not eliminate the need for screening later in life, since the vaccines do not protect against all high risk HPV types. Opportunities to link the introduction of HPV vaccine to other programmes targeting young people should be sought (e.g. through adolescent health services). However, the introduction of HPV vaccination should not be deferred because other relevant interventions cannot be implemented at the same time.

Experience with various delivery strategies including campaigns, health facility, and outreach/school-based is still accumulating. Countries should use approaches that are (i) compatible with their delivery infrastructure and cold chain capacity (ii) affordable, cost-effective and sustainable and (iii) achieve the highest possible coverage. If countries consider phased introduction, priority should be given to strategies that include populations which are likely to have less access to screening for cervical cancer later in life.

*Primary and secondary target groups:* For the prevention of cervical cancer, the WHO-recommended target age group for HPV vaccination is girls aged 9–13 years, prior to becoming sexually active. This is because HPV vaccines are most efficacious in those who have not previously been exposed to the virus.

Vaccination strategies should initially prioritize high coverage in the WHO-recommended primary target

## Position de l'OMS

L'OMS reconnaît l'importance du cancer du col de l'utérus et d'autres maladies liées au PVH en tant que problèmes de santé publique mondiaux et réitère sa recommandation d'introduire les vaccins anti-PVH dans les programmes de vaccination nationaux, sous réserve que la prévention du cancer du col et/ou d'autres maladies liées aux PVH constitue une priorité de santé publique; que l'introduction de ces vaccins soit faisable sur le plan programmatique; qu'un financement durable puisse être assuré; et que le rapport coût/efficacité des stratégies de vaccination dans le pays ou la région soit pris en compte. Le vaccin anti-PVH quadrivalent, comme le vaccin bivalent, présentent d'excellents profils d'innocuité et d'efficacité.

*Stratégie de mise en œuvre:* Les vaccins anti-PVH devront être introduits dans le cadre d'une stratégie coordonnée et complète de prévention du cancer du col utérin et d'autres maladies liées aux PVH. Cette stratégie devra comprendre une éducation visant à diminuer les comportements à risque d'acquisition d'une IST comme le PVH, la formation des agents de santé et l'information des femmes au sujet du dépistage, du diagnostic et du traitement des lésions précancéreuses et des cancers. Cette stratégie devra aussi prévoir un élargissement de l'accès à un dépistage et à des services thérapeutiques de qualité, au traitement des cancers invasifs et aux soins palliatifs. L'introduction d'un vaccin anti-PVH ne devra pas s'effectuer sur le plan financier au détriment du développement ou du maintien de programmes de dépistage efficaces du cancer du col utérin. La vaccination anti-PVH est un outil de prévention primaire et n'élimine pas la nécessité de dépistages ultérieurs au cours de la vie, car les vaccins concernés ne protègent pas contre tous les types de PVH à haut risque. Il convient de rechercher les opportunités de lier l'introduction du vaccin anti-PVH à d'autres programmes visant les jeunes (services de santé à l'intention des adolescents, par exemple). Toutefois, cette introduction ne devra pas être différée parce que d'autres interventions pertinentes ne peuvent être mises en œuvre en même temps.

Les expériences acquises avec les diverses stratégies de délivrance y compris les campagnes, les établissements de soins, et les interventions de proximité et/ou celles menées en milieu scolaire continuent de s'accumuler. Les pays devront faire appel à des approches qui soient 1) compatibles avec leurs infrastructures de délivrance et leurs capacités en termes de chaîne du froid, 2) accessibles sur le plan économique, d'un bon rapport coût/efficacité et durables et 3) capables de fournir la plus forte couverture possible. Si les pays envisagent une introduction par étapes, la priorité devra être donnée aux stratégies couvrant des populations qui auront probablement moins accès au dépistage du cancer du col utérin ultérieurement dans leur vie.

*Groupes cibles primaires et secondaires:* Pour la prévention du cancer du col, le groupe cible recommandé par l'OMS pour la vaccination des filles est la tranche d'âge 9-13 ans, avant le début de l'activité sexuelle. En effet, les vaccins anti-PVH sont plus efficaces chez les personnes qui n'ont pas été exposées antérieurement à ce type de virus.

Au départ, les stratégies de vaccinations devront viser prioritairement l'obtention d'une forte couverture parmi la popula-



population of young females 9–13 years of age. Vaccination of secondary target populations of older adolescent females or young women is recommended only if this is feasible, affordable, cost effective, and does not divert resources from vaccinating the primary target population or from effective cervical cancer screening programmes.

HPV vaccination of males is not recommended as a priority, especially in resource-constrained settings, as the available evidence indicates that the first priority should be for cervical cancer reduction by timely vaccination of young females and high coverage with each dose.

*Vaccination schedule:* Following a review of the evidence demonstrating that post-vaccination antibody GMCs were shown to be non-inferior, and recognizing cost-saving and programmatic advantages, WHO has changed its previous recommendation of a 3-dose schedule to a 2-dose schedule, with increased flexibility in the interval between doses which may facilitate vaccine uptake.

For both the bivalent and quadrivalent HPV vaccines, a 2-dose schedule with a 6-month interval between doses is recommended for females younger than 15 years. Those who are  $\geq 15$  years at the time of the second dose are also adequately covered by 2 doses.

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

A 3-dose schedule (0, 1–2, 6 months) is recommended for females aged 15 years and older, and for those known to be immunocompromised and/or HIV-infected (regardless of whether they are receiving antiretroviral therapy). It is not necessary to screen for HPV infection or HIV infection prior to HPV vaccination.

*Co-administration with other vaccines:* Both HPV vaccines can be co-administered with other non-live and live vaccines using separate syringes and different injection sites.

*Interchangeable use of HPV vaccines:* Limited data are available on the safety, immunogenicity or efficacy of the 2 HPV vaccines when used interchangeably. The bivalent and quadrivalent vaccines have different characteristics, components and indications, and in settings where both may be in use, every effort should be made to administer the same vaccine for all doses. However, if the vaccine used for prior dose(s) is unknown or unavailable, either of the HPV vaccines can be administered to complete the recommended schedule.

tion des filles de 9 à 13 ans, constituant la cible primaire recommandée par l'OMS. La vaccination des populations cibles secondaires composées d'adolescentes et de jeunes femmes plus âgées n'est recommandée que si elle est faisable, abordable et d'un bon rapport coût/efficacité et si elle ne détourne pas des ressources destinées à la vaccination de la population cible primaire ou à des programmes de dépistage du cancer du col utérin efficaces.

La vaccination contre le PVH des sujets masculins n'est pas recommandée en tant que priorité, notamment dans les pays à ressources limitées, car les données disponibles indiquent que la première priorité doit être la réduction des cancers du col par la vaccination en temps utile des jeunes filles et l'obtention d'une forte couverture pour chaque dose.

*Calendrier de vaccination:* Suite à l'examen des éléments montrant qu'en moyenne géométrique, les titres d'anticorps obtenus ne sont pas inférieurs et reconnaissant les avantages programmatiques et les économies possibles avec ce changement, l'OMS a modifié sa recommandation concernant le calendrier vaccinal et préconise maintenant un calendrier en 2 doses à la place du calendrier en 3 doses, avec une flexibilité accrue pour les intervalles entre les doses, ce qui est susceptible de faciliter la mise en œuvre du vaccin.

Pour le vaccin anti-PVH bivalent, comme pour le vaccin quadrivalent, un calendrier en 2 doses, avec un intervalle de 6 mois entre les doses, est recommandé pour les filles de  $< 15$  ans. Les jeunes filles âgées de  $\geq 15$  ans lors de l'injection de la deuxième dose sont aussi correctement couvertes par 2 doses.

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

Un calendrier en 3 doses (0, 1–2, 6 mois) est recommandé pour les jeunes filles de  $\geq 15$  ans et pour celles que l'on sait immunodéprimées et/ou infectées par le VIH (qu'elles reçoivent ou non un traitement rétroviral). Il n'est pas nécessaire de dépister les éventuelles infections par un PVH ou par le VIH avant la vaccination anti-PVH.

*Co-administration avec d'autres vaccins:* Les deux 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 séparés.

*Interchangeabilité des vaccins:* On dispose de peu de données sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité des 2 vaccins anti-PVH lorsqu'ils sont utilisés de manière interchangeable. Le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent ont des caractéristiques, des composantes et des indications différentes et dans les contextes où l'un et l'autre sont utilisés, tous les efforts doivent être consentis pour administrer le même vaccin à chaque dose. Toutefois, si le vaccin employé pour la ou les premières doses n'était pas connu ou pas disponible, l'un ou l'autre des vaccins anti-PVH pourrait être administré pour achever le calendrier recommandé.

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

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

**Travellers and health-care workers:** Travellers and health-care workers are not at special risk of contracting HPV infection and there are no specific vaccination recommendations for these groups.

**Choice of HPV vaccine:** The choice of HPV vaccine should be based on the assessment of locally relevant data and on a number of factors, including the scale of the prevailing HPV-associated public health problem (cervical cancer, other anogenital cancers, or anogenital warts) and the population for which the vaccine has been approved. Decision-makers should also consider unique product characteristics, such as price, supply, and programmatic considerations.

**Monitoring:** Monitoring HPV disease is not a prerequisite for the initiation of a HPV vaccination programme nor is it an essential requirement of a programme. Monitoring the impact of HPV vaccine will be complex and should be done with good technical support and a clear understanding of the caveats to avoid drawing erroneous conclusions. Complete and accurate information on HPV vaccine coverage by dose and age is needed for programme performance monitoring and also for interpretation of data on measures of the vaccine's impact.

Monitoring the prevalence of infection by HPV genotype among sexually active young women can provide an early indication of vaccine effectiveness but requires a considerable commitment of resources for at least 5–10 years; this strategy is therefore not recommended for all countries.<sup>113</sup> However, all countries should consider establishing, or improving, reporting to comprehensive cancer registries or specific cervical cancer registries.<sup>114</sup> Cervical cancer registries are necessary to

**Innocuité:** les événements indésirables survenant à la suite d'une vaccination anti-PVH sont généralement peu graves et de courte durée. Ces vaccins peuvent être utilisés chez des personnes immunodéprimées et/ou infectées par le VIH. Les données sur l'innocuité de la vaccination anti-PVH pendant la grossesse sont limitées et cette vaccination devra être évitée chez les femmes enceintes. Si une jeune fille tombe enceinte après le début de la série de vaccination, la ou les doses restantes devront être différées jusqu'à la fin de la grossesse. L'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination anti-PVH. Les éléments disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque d'évènement indésirable associé à la vaccination chez les mères ou leurs enfants après l'administration du vaccin anti-PVH à des femmes allaitantes.

Les vaccins anti-PVH ne devront en aucun cas être administrés à des personnes ayant subi une réaction allergique sévère à une dose vaccinale antérieure ou à un composant du vaccin.

**Voyageurs et agents de santé:** Les voyageurs et les agents de santé ne sont pas exposés à un risque particulier de contracter une infection à PVH et il n'y a aucune recommandation vaccinale spécifique à l'intention de ces groupes.

**Choix du vaccin anti-PVH:** Le choix du vaccin devra reposer sur l'évaluation des données localement pertinentes et sur un certain nombre de facteurs, dont l'échelle du problème de santé publique associé aux PVH prévalent (cancer du col, autres cancers anogénitaux ou condylomes anogénitaux) et la population pour laquelle le vaccin a été homologué. Les décideurs devront aussi prendre en compte les caractéristiques propres au produit comme le prix, les conditions d'approvisionnement et des considérations programmatiques

**Suivi:** La surveillance des maladies à PVH n'est pas un prérequis au lancement d'un programme de vaccination anti-PVH et il n'est pas non plus un volet indispensable d'un tel programme. Le suivi de l'impact de la vaccination anti-PVH sera complexe et devra s'effectuer avec un bon soutien technique et une bonne connaissance des écueils à éviter pour ne pas tirer de conclusion erronée. Des informations exhaustives et exactes sur la couverture vaccinale par dose et par âge sont nécessaires à un suivi des performances programmatiques et également à l'interprétation des données mesurant l'impact de la vaccination.

La surveillance de la prévalence des infections par génotype de PVH chez les jeunes femmes sexuellement actives peut fournir une indication précoce de l'efficacité de la vaccination, mais nécessite un engagement considérable en termes de ressources pendant au moins 5-10 ans; cette stratégie n'est donc pas recommandée pour tous les pays.<sup>113</sup> Néanmoins, tous devront envisager de mettre en place ou d'améliorer la notification des cas de cancer du col dans des registres complets des cancers ou dans des registres spécifiques des cancers du col utérin.<sup>114</sup>

<sup>113</sup> WHO's conclusions regarding appropriate HPV vaccine impact monitoring are available in WER No. 25, 2010, pp. 237–243 and at the following link: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_IVB\\_10.05\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.05_eng.pdf?ua=1).

<sup>114</sup> IARC. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>).

<sup>113</sup> WHO's conclusions regarding appropriate HPV vaccine impact monitoring are available in WER No. 25, 2010, pp. 237–243 and at the following link: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_IVB\\_10.05\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.05_eng.pdf?ua=1).

<sup>114</sup> IARC. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>).

measure the impact of HPV vaccine programmes and of cervical cancer screening.

As with the introduction of any new vaccine, post-marketing surveillance arrangements should be in place to monitor safety. The prompt and rigorous investigation of any serious adverse events serves to maintain confidence in the immunization programme.

*Research priorities:* Further research to generate data on the longer-term clinical effectiveness and the duration of protection after 2-dose and 3-dose schedules is needed. Multicentre studies in low-income countries among healthy young females and among special populations (e.g. HIV-infected, malnourished adolescents, endemic malaria infection) would provide additional evidence of the impact of the vaccine in those populations. The cost-effectiveness and impact of 2-dose versus 3-dose vaccination schedules in low- and middle-income settings require further evaluation. ■

Ce dernier type de registre est nécessaire pour mesurer l'impact des programmes de vaccination anti-PVH et du dépistage du cancer du col.

Comme pour l'introduction de tout nouveau vaccin, des dispositions pour la surveillance post-commercialisation devront être en place en vue d'assurer un suivi de l'innocuité. L'investigation rapide et rigoureuse de tout événement indésirable grave contribue à maintenir la confiance dans le programme de vaccination.

*Priorités pour la recherche:* Il faut poursuivre les recherches pour générer des données sur l'efficacité clinique à long terme et la durée de la protection conférée après l'administration de calendriers en 2 et 3 doses. Des études multicentriques dans des pays à faible revenu, parmi les jeunes femmes en bonne santé et les populations spéciales (personnes infectées par le VIH, adolescents malnutris, population souffrant du paludisme sous forme endémique, par exemple), devraient fournir des preuves supplémentaires de l'impact du vaccin dans ces populations. Les rapports coût/efficacité et les impacts comparés de calendriers vaccinaux en 2 doses et en 3 doses dans les pays à revenu faible ou intermédiaire doivent être évalués de manière plus poussée. ■

### How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int). The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [wer@who.int](mailto:wer@who.int)

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) ou [wer@who.int](mailto:wer@who.int)

## WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

|   |   |   |
|---|---|---|
| Avian influenza   | <a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>                         | Grippe aviaire  |
| Buruli ulcer  | <a href="http://www.who.int/buruli/en/">http://www.who.int/buruli/en/</a>   | Ulcère de Buruli  |
| Child and adolescent health and development                     | <a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>                                 | Santé et développement des enfants et des adolescents                             |
| Cholera   | <a href="http://www.who.int/cholera/en/">http://www.who.int/cholera/en/</a>   | Choléra   |
| Deliberate use of biological and chemical agents                | <a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/</a> | Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques                                  |
| Dengue (DengueNet)  | <a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>   | Dengue (DengueNet)  |
| Epidemic and pandemic surveillance and response                 | <a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>   | Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie                                 |
| Eradication/elimination programmes                              | <a href="http://www.who.int/infectious-disease-news/">http://www.who.int/infectious-disease-news/</a>                                       | Programmes d'éradication/élimination  |
| Filariasis  | <a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>   | Filariose   |
| Geographical information systems (GIS)                          | <a href="http://gamapserver.who.int/mapLibrary/">http://gamapserver.who.int/mapLibrary/</a>   | Systèmes d'information géographique   |
| Global atlas of infectious diseases                             | <a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>   | Atlas mondial des maladies infectieuses   |
| Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)              | <a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>   | Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)                     |
| Health topics   | <a href="http://www.who.int/topics/en">http://www.who.int/topics/en</a>   | La santé de A à Z   |
| Influenza   | <a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>                                     | Grippe  |
| Influenza network (FluNet)                                      | <a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>   | Réseau grippe (FluNet)  |
| International Health Regulations                                | <a href="http://www.who.int/ihr/en/">http://www.who.int/ihr/en/</a>   | Règlement sanitaire international   |
| International travel and health                                 | <a href="http://www.who.int/ith/en/">http://www.who.int/ith/en/</a>   | Voyages internationaux et santé   |
| Intestinal parasites  | <a href="http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/">http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/</a>       | Parasites intestinaux   |
| Leishmaniasis   | <a href="http://www.who.int/leishmaniasis/en">http://www.who.int/leishmaniasis/en</a>   | Leishmaniose  |
| Leprosy   | <a href="http://www.who.int/lep/en">http://www.who.int/lep/en</a>   | Lèpre   |
| Lymphatic filariasis  | <a href="http://www.who.int/lymphatic_filariaasis/en/">http://www.who.int/lymphatic_filariaasis/en/</a>                                     | Filariose lymphatique   |
| Malaria   | <a href="http://www.who.int/malaria/en">http://www.who.int/malaria/en</a>   | Paludisme   |
| Neglected tropical diseases                                     | <a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>   | Maladies tropicales négligées   |
| Outbreak news   | <a href="http://www.who.int/csr/don/en">http://www.who.int/csr/don/en</a>   | Flambées d'épidémies  |
| Poliomyelitis   | <a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>                                   | Poliomyélite  |
| Rabies network (RABNET)   | <a href="http://www.who.int/rabies/en">http://www.who.int/rabies/en</a>   | Réseau rage (RABNET)  |
| Report on infectious diseases                                   | <a href="http://www.who.int/infectious-disease-report/">http://www.who.int/infectious-disease-report/</a>                                   | Rapport sur les maladies infectieuses   |
| Global Foodborne Infections Network (GFN)                       | <a href="http://www.who.int/gfn/en">http://www.who.int/gfn/en</a>   | Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire                                 |
| Smallpox  | <a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en</a>   | Variole   |
| Schistosomiasis   | <a href="http://www.who.int/schistosomiasis/en/">http://www.who.int/schistosomiasis/en/</a>   | Schistosomiase  |
| Tropical disease research                                       | <a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>   | Recherche sur les maladies tropicales   |
| Tuberculosis  | <a href="http://www.who.int/tb/en">http://www.who.int/tb/en</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>            | Tuberculose   |
| Immunization, Vaccines and Biologicals                          | <a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>   | Vaccination, Vaccins et Biologiques   |
| Weekly Epidemiological Record                                   | <a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>   | Relevé épidémiologique hebdomadaire   |
| WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response | <a href="http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html</a>   | Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies       |
| WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)                        | <a href="http://www.who.int/whopes/en">http://www.who.int/whopes/en</a>   | Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)                                   |
| WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis     | <a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>   | Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC) |
| Yellow fever  | <a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>                                     | Fièvre jaune  |