

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Société luxembourgeoise de pédiatrie

Secrétaire : Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,
Division de la Médecine scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

Membres :

Dr Jean FABER

Société Luxembourgeoise de
Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL

Société Médicale
Luxembourgeoise de
Géronto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération Luxembourgeoise
des Laboratoires d'Analyses
Médicales

Dr Véronique HEYMANS

Association des Médecins-
Dentistes

Dr Yaiza RIVERO

Direction de la Santé,
Médecin-Chef de pôle de
Médecine Préventive et
Santé des Populations

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de
Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé,
Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ

Cercle des Médecins
Généralistes

Dr Nguyen TRUNG NGUYEN

Laboratoire National de
Santé

Dr Anne VERGISON

Direction de la santé
Division de l'Inspection
sanitaire

Marcin WISNIEWSKI

Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et
des médicaments

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des maladies
infectieuses

VACCINATION CONTRE LE HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

Mise à jour Avril 2023

Sur base de ces éléments d'immunogénicité et efficacité des vaccins, et afin d'améliorer la couverture vaccinale, le CSMI recommande la vaccination universelle sans discrimination de sexe contre le HPV par un vaccin nonavalent (9vHPV)

- **Pour les enfants, âgés de 9 à 14 ans inclus en maintenant un schéma à 2 doses avec un intervalle de 6 mois entre les doses**
- **Proposer une vaccination de rattrapage pour les adolescents et jeunes adultes non encore vaccinés âgés de 15 ans à 20 ans révolus, avec un schéma à 2 doses avec un intervalle de 6 mois entre les doses.**
- **Pour les personnes sévèrement immunodéprimées*, âgées de plus de 21 ans, avec un schéma à 3 doses (0, 2 mois et 6 mois d'intervalle).**

* déficits immunitaires primitifs de l'immunité humorale et/ou cellulaire, infection par le VIH non contrôlée, néoplasmes malins, transplantation, maladie auto-immune sous traitement immunosuppresseur pouvant atténuer la réponse immunitaire à la vaccination.

Contexte :

L'OMS souhaite accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus (considéré comme un problème de santé publique) pour la période 2020-2030. Une stratégie de vaccination élargie pourrait prévenir plus de 60 millions de cas de col de l'utérus et donc éviter 45 millions de décès dans les prochains 100 ans¹. Cette stratégie prévoit à ce que 90 % des filles soient vaccinées avant l'âge de 15 ans.

Des programmes de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) sont en place dans de nombreux pays et également instaurés depuis 2007 au Luxembourg.

Pour rappel :

- En 2007, le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses (CSMI) a recommandé la vaccination contre le papillomavirus (HPV) pour les filles de 11-12 ans avec 3 doses de vaccins et une vaccination de rattrapage pour les personnes de sexe féminin de 13 à 18 ans.
- En 2014, la recommandation a été actualisée avec une vaccination par 2 doses à la place des 3 doses pour les filles de 11 à 13 ans inclus, :
- En 2018, le CSMI actualise à nouveau sa recommandation de vaccination en optant pour une vaccination universelle (filles et garçons) avec extension de la fenêtre de vaccination de 9 à 13 ans. Le vaccin nonavalent est préféré au vaccin bivalent.
- En 2022, suite à la mise à jour de notice, et sur base de données d'efficacité d'un schéma à 2 doses jusqu'à l'âge de 14 ans inclus, le CSMI actualise la recommandation de vaccination.

Epidémiologie des infections et des cas de cancers liés au HPV

Le papillomavirus humain est la cause la plus fréquente d'infection virale des voies reproductives et génitales et provoque de nombreuses affections tant chez l'homme que chez la femme. L'infection par HPV peut disparaître spontanément, mais dans certains cas causer des lésions précancéreuses pouvant évoluer vers une forme de cancer. La néoplasie cervicale intra-épithéliale est une conséquence d'une infection persistante par certains types oncogènes de HPV, qui peut évoluer vers une forme de cancer invasif si un traitement n'est pas réalisé. Il est en outre important de rappeler l'association des infections à HPV à d'autres formes de cancer de la sphère ORL et ano-génitale, retrouvées également chez les hommes. Cette constatation a motivé de nombreux pays au niveau européen de proposer la vaccination aux garçons et ainsi de réduire plus fortement la transmission du virus.

Selon une étude réalisée aux Etats-Unis en 2021, la prévalence de l'infection par un HPV était de 40 % dans la population (41,8 % chez les hommes et de 38,4 % chez les femmes); la prévalence de l'infection par un HPV associé à une maladie était de 24,2 % chez les hommes et de 19,9 % chez les femmes. On estime que 23,4 et 19,2 millions d'hommes et de femmes ont été infectés par un type de HPV associé à une maladie en 2018².

Sur le continent européen, environ 2,5 % des cancers sont attribuables au HPV ; ceci signifie qu'environ 67 500 cas de cancer sur une population de 1,5 million d'habitants sont liés au HPV dans les 27 États membres de l'UE³. Des études plus spécifiques ont estimé que le HPV est responsable d'environ 53 000 nouveaux cas de cancer par an dans 31 pays européens⁴ et 87 000 dans la région européenne de l'OMS en Europe⁵. Environ 20 % des cas surviennent chez les hommes, bien qu'une étude suggère que la proportion pourrait être plus proche de 30 %⁶.

Efficacité vaccinale

L'impact de la vaccination contre le papillomavirus sur l'incidence du cancer est clair et manifeste. Une étude à grande échelle menée en Écosse a révélé que, par rapport aux femmes non vaccinées nées en 1988, les femmes vaccinées nées en 1995 et 1996 présentaient une réduction de près de 90 % des lésions cervicales précancéreuses les plus dangereuses (néoplasie intra-épithéliale cervicale CIN, c'est-à-dire lésions cervicales précancéreuses de grade 3 ou plus), une réduction presque équivalente des lésions cervicales précancéreuses de grade 2 ou plus, et une réduction de près de 80 % des lésions cervicales précancéreuses de grade 1⁷.

L'efficacité du vaccin a été démontrée à 100 % sur une période de 12 ans dans quatre pays nordiques: aucun cas de dysplasie cervicale de haut grade lié aux types 16 ou 18 du HPV n'a été constaté dans un vaste échantillon de femmes vaccinées⁸. L'incidence des verrues génitales a également été considérablement réduite par la vaccination contre le HPV⁹.

Les arguments en faveur de la vaccination des garçons contre le papillomavirus sont renforcés par le fait que les hommes ont une moins bonne réponse immunitaire à l'infection par le papillomavirus que les femmes. Les taux d'infection par le HPV semblent rester constants chez les hommes, indépendamment de l'âge, alors que la prévalence du HPV chez les femmes est la plus élevée entre 18 et 24 ans et diminue ensuite avec l'âge¹⁰.

La vaccination des deux sexes contre le HPV (connue sous le nom de vaccination "universelle") offre des niveaux de protection beaucoup plus élevés pour tous les individus. Son efficacité réside dans la prévention de la transmission du papillomavirus entre les sexes et au sein des couples de même sexe, ce qui réduit la circulation du virus dans son ensemble et crée une "protection collective" et donc une réduction des divers néoplasies associées à l'infection par HPV.

Couverture vaccinale

La couverture vaccinale est difficilement évaluable de façon exacte au Luxembourg.

En 2018, le Laboratoire National de la Santé a réalisé une analyse de données anonymes de vaccination contre le papillomavirus (doses individuelles de vaccin obtenues gratuitement en pharmacie entre 2008 et 2016). Sur la cohorte cible de 39 610 filles nées entre 1991 et 2003 résidant au Luxembourg, 62,0 % des sujets ont obtenu au moins une dose, et 55,7 % ont obtenu au moins deux doses de vaccin anti-HPV. L'âge moyen à la première dose était de 13,7 ans entre 2008 et 2014 et de 12,7 ans en 2016 après la modification de l'âge cible¹¹.

Selon les estimations de l'Unicef, 60 % des filles âgées de 15 ans ont reçu un schéma complet en 2020 comparé au 43% estimés en 2019. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant la vaccination des garçons¹².

Données actuelles sur l'efficacité de 2 doses de vaccin HPV contre 3 doses de vaccin

Les vaccins contre les HPV ont d'excellents profils de sécurité, d'immunogénicité et d'efficacité. Initialement, un calendrier à trois doses avait été approuvé et utilisé. Cependant, à la suite de nouvelles données en provenance des études cliniques et des données observationnelles du terrain, des programmes à deux et à une seule dose ont été recommandés, notamment pour des populations âgées de 18 ans et plus.

Généralement, les calendriers à une et à deux doses ont été évalués et recommandés pour les jeunes âgés de 9-15 ans, qui est le groupe d'âge le plus souvent ciblé par les programmes de vaccination.

Cependant, dans plusieurs cas, la vaccination contre les HPV débute après l'âge de 15 ans, comme par exemple pour les populations à risque ou en grande partie suite à l'hésitation vaccinale^{13 14}. Après l'âge de 15 ans, un calendrier à trois doses est encore recommandé. Cette différence dans le nombre de doses par groupe d'âge est surtout basée sur l'observation de niveaux d'anticorps plus faibles parmi les personnes vaccinées à un âge plus avancé. Elle s'appuie aussi sur l'âge des participants aux études visant à évaluer l'efficacité des calendriers comportant moins de trois doses (généralement moins de 25 ans).

Il est intéressant de constater que la protection contre les HPV 16 et 18 était aussi élevée parmi des femmes vaccinées avec une, deux ou trois doses du vaccin bivalent et quadrivalent. Suite à certaines observations le nombre de doses à administrer afin d'acquérir une immunité efficace a été mis en question et a motivé certains pays à adapter leur approche.

Revue scientifiques concernant le nombre de doses à administrer

1. Comparaison 1, 2 ou 3 doses de vaccin

Une revue systématique des données des programmes nationaux de vaccination contre HPV a révélé que la plupart des études ont trouvé que les schémas à trois doses présentaient la meilleure efficacité. En effet, une efficacité significative du schéma à trois doses était constatée dans 28 études parmi 29 études analysées. Une efficacité significative de deux doses était constatée dans 19/29 études, et 18/30 études ont constaté une efficacité significative dans le schéma à une dose. L'ajustement ou la stratification des analyses en fonction de l'âge au moment de la vaccination ont trouvé une efficacité similaire avec trois, deux et une doses¹⁵.

Des résultats similaires ont été décrits dans une autre étude américaine comprenant plus de 11 000 femmes. L'étude a déterminé que l'efficacité vaccinale contre les adénocarcinomes (CIN2+) augmente avec le nombre de doses de vaccin reçues. L'efficacité vaccinale était de 47 %, 55 % et 74 % pour 1, 2 et 3 doses de vaccin anti-HPV, respectivement¹⁶.

Toutefois, d'autres études ont constaté peu de différences au niveau de l'efficacité vaccinale indépendamment du nombre de doses de vaccin reçues.

En effet, une étude menée sur un essai vaccinal du Costa Rica a déterminé que 1, 2 et 3 doses du vaccin bivalent (2vHPV) contre le HPV avaient permis d'obtenir une efficacité vaccinale contre l'infection à HPV16/18 de 80,2 % (IC95% : 70,7-87,0%) chez les femmes ayant reçu trois doses. L'efficacité était de 83,8 % (IC95% : 19,5 % à 99,2 %) chez les femmes ayant reçu deux doses et de 82,1 % (IC95% : 40,2 % à 97,0 %) chez les femmes ayant reçu une seule dose. Les taux d'anticorps anti-HPV16 ou anti-HPV18 n'avaient pas diminué qualitativement entre la 4^e et la 11^e année de suivi, quel que soit le nombre de doses administrées, bien que les titres obtenus avec une seule dose continuent d'être statistiquement significativement inférieurs à ceux obtenus avec deux et trois doses¹⁷.

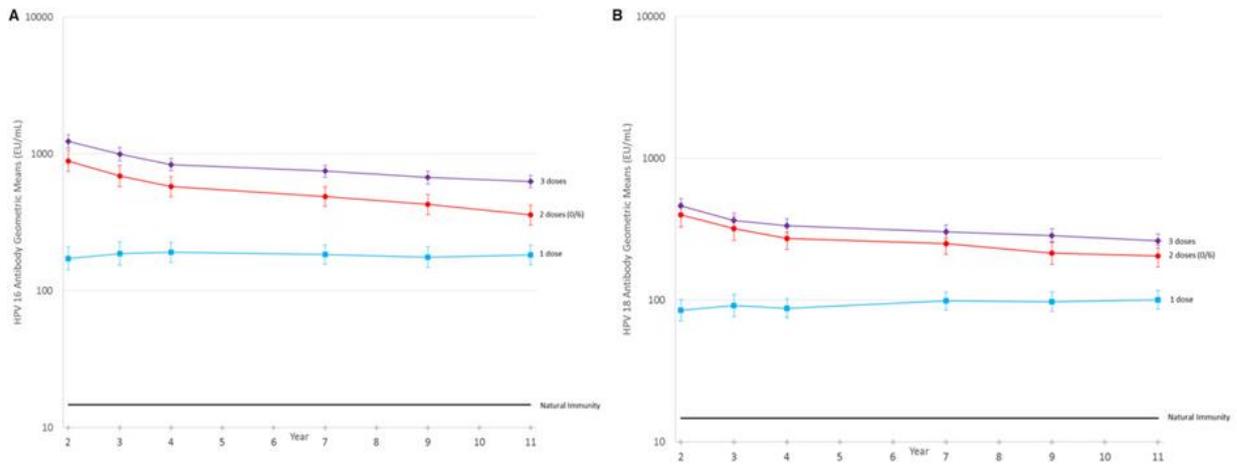


Figure extraite de l'article de Kreimer AR et al J Natl Cancer Inst 2020 : Taux d'anticorps contre le HPV16 (A) et HPV18 (B) au fil du temps, en fonction du nombre de doses reçues¹⁷.

Une étude danoise à l'échelle nationale a évalué les taux d'incidence des adénocarcinomes CIN2+ et CIN3+ chez plus de 500 000 femmes vaccinées avant leurs 16 ans, en fonction du nombre de doses de vaccin quadrivalent. Les auteurs ont constaté une efficacité substantielle de la vaccination contre les lésions précancéreuses de haut grade du col de l'utérus, chez les femmes vaccinées avec 1, 2 ou 3 doses avant l'âge de 16 ans. L'efficacité vaccinale était de 63 % (quel que soit le nombre de doses) contre les lésions CIN3+, et elle était de 57 % contre les lésions CIN2+¹⁸.

Enfin, une étude comprenant plus de 130 000 participantes, réalisée aux Etats-Unis, a examiné l'association entre le nombre de doses de vaccin anti-HPV et le risque de maladie cervicale préinvasive confirmée par histologie. Par rapport aux femmes non vaccinées, le groupe ayant reçu 3 doses était associé à un risque plus faible de résultats cytologiques de haut grade. Néanmoins, dans le groupe d'âge 15 à 19 ans, l'administration de 1, 2 ou 3 doses de vaccin était associée à une incidence plus faible de maladie cervicale préinvasive par rapport aux femmes non vaccinées. Chez les femmes de 20 ans ou plus vaccinées, il n'y a pas eu de différence dans le taux de lésions par rapport aux femmes non vaccinées. Cela peut être dû à une exposition à haut risque avant la vaccination et les auteurs n'ont pas pu tirer des conclusions sur l'efficacité du vaccin¹⁹.

2. Comparaison : 2 doses chez l'enfant vs 3 doses chez l'adulte

Une étude nationale suédoise a évalué l'incidence des condylomes après 2 doses de vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain chez plus de 260 000 jeunes filles. Les auteurs ont constaté qu'un schéma à deux doses de vaccin avec un intervalle de 4 à 7 mois entre la première et la deuxième dose peut être aussi efficace qu'une vaccination standard à trois doses, pour les femmes vaccinées pour la première fois avant l'âge de 20 ans²⁰.

Par ailleurs, une autre étude a constaté que le taux d'anticorps (GMT) 2 à 2,5 ans après la deuxième dose de vaccin 9-valent chez les filles et les garçons (âgés de 9-14 ans) étaient généralement similaires ou supérieurs aux GMT chez les jeunes femmes (âge 16-26 ans) ayant reçu 3 doses²¹.

Une étude réalisée au Canada a comparé l'immunogénicité des schémas vaccinaux à 2 doses versus 3 doses du vaccin quadrivalent (4vHPV) jusqu'à 10 ans après la première dose. L'étude menée sur 210 participantes a révélé que les titres d'anticorps contre HPV6/11/16/18 après 2 ou 3 doses chez

les filles étaient non inférieurs à 3 doses de vaccin chez les femmes adultes jusqu'à 120 mois après la vaccination²².

Enfin, un essai vaccinal mené au Costa Rica a confirmé l'efficacité élevée du vaccin HPV bivalent contre les lésions précancéreuses associées au HPV-16/18 chez des femmes âgées de 18-25 ans plus de 10 ans après la vaccination avec 3 doses de vaccin^{23 24}.

L'OMS, par l'entremise de son comité d'experts en immunisation (SAGE), a également émis une recommandation qui ouvre la porte à un calendrier comportant une seule dose pour les plus jeunes et deux doses pour les adultes de > 21 ans. L'organisation insiste essentiellement sur la vaccination des filles et des femmes contre les HPV à travers le monde. Les personnes immunodéprimées, y compris celles vivant avec le VIH, devraient recevoir trois doses, si possible, et sinon au moins deux doses. Il existe des preuves limitées concernant l'efficacité d'une dose unique dans ce groupe²⁵.

Au Royaume-Uni, le comité d'experts en immunisation (JCVI) a été un des premiers pays européen à émettre une recommandation en août 2022 prévoyant une réduction du nombre de doses de leurs calendriers de vaccination contre les HPV²⁶, concluant qu'il n'y a aucune raison de continuer avec trois doses chez les personnes âgées de plus de 15 ans et que le programme doit passer à un schéma à une dose pour le programme de routine destiné aux adolescents et jeunes adultes jusqu'à l'âge de 25 ans, ainsi que la population à risque des HSH.

En septembre 2022, la NIAC (National Immunisation Advisory Committee) en Irlande a également adapté son schéma de vaccination contre le HPV, en prévoyant une vaccination à une dose pour les personnes âgées de 9-24 ans²⁷.

Conclusion:

Il existe un consensus sur la priorité à accorder à l'amélioration de la prise vaccinale systématique et à la mise en place de rattrapage qui doivent permettre de réduire l'incidence de l'infection à HPV, des verrues anogénitales, des précancers associés, les cancers du col de l'utérus et de l'oropharynx.

L'augmentation du nombre de personnes vaccinées permet non seulement d'augmenter la protection individuelle, mais d'améliorer également l'immunité collective.

La réduction du nombre de doses de vaccin est associée à un risque peu probable de diminution ultérieure des anticorps à un niveau associé à une réduction de l'efficacité.

L'augmentation du nombre de personnes vaccinées peut atténuer toute réduction potentielle de l'efficacité du vaccin associée à la réduction du nombre de doses reçues.

Bien qu'il n'existe pas de seuil établi de titres d'anticorps anti-HPV indiquant une protection, les anticorps sont un élément clé de la protection contre l'infection persistante et la maladie à HPV. Les taux élevés de séroconversion et la durabilité des réponses anticorps induites par le vaccin sont remarquablement constants dans toutes les études, quelle que soit le nombre de doses reçues.

Les bénéfices protecteurs de la vaccination contre le HPV sont documentés pour les individus recevant une, deux ou trois doses de vaccin.

Sur base de ces éléments d'immunogénicité et efficacité des vaccins, et afin d'améliorer la couverture vaccinale, le CSMI recommande la vaccination universelle sans discrimination de sexe contre le HPV par un vaccin nonavalent (9vHPV)

- Pour les enfants, âgés de 9 à 14 ans inclus en maintenant un schéma à 2 doses avec un intervalle de 6 mois entre les doses
- Pour les adolescents et jeunes adultes non encore vaccinés âgés de 15 ans à 20 ans révolus comme vaccination de rattrapage, avec un schéma à 2 doses avec un intervalle de 6 mois entre les doses.
- Pour les personnes sévèrement immunodéprimées*, âgées de plus de 21 ans, avec un schéma à 3 doses (0, 2 mois et 6 mois d'intervalle).

* déficits immunitaires primitifs de l'immunité humorale et/ou cellulaire, infection par le VIH non contrôlée, néoplasmes malins, transplantation, maladie auto-immune sous traitement immunosuppresseur pouvant atténuer la réponse immunitaire à la vaccination.

Le 9vHPV peut être utilisé pour poursuivre ou compléter une série de vaccinations commencée avec le 4vHPV ou le 2vHPV.

Pour les personnes qui ont été vaccinées avec le 2vHPV ou le 4vHPV en schéma complet, il n'y a pas de recommandation concernant une vaccination supplémentaire avec le 9vHPV.

Si la vaccination a été interrompue, il n'est pas nécessaire de recommencer la série. Le nombre de doses recommandées est basé sur l'âge au moment de l'administration de la première dose.

Cette mise à jour des recommandations a été préparée par le Dr Silvana Masi et Dr Eveline Santos da Silva. Elle a été validée le 25 avril 2023 par les membres du CSMI et remplace la recommandation du 4 janvier 2022.

Références

¹ Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575-590. doi:10.1016/S0140-6736(20)30068-4

² Lewis RM, Laprise JF, Gargano JW, et al. Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States. *Sex Transm Dis*. 2021;48(4):273-277. doi:10.1097/OLQ.0000000000001356

³ *EU Science Hub*. 2020 Cancer incidence and mortality in EU-27 countries. <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries> (accessed 12 August 2020)

⁴ Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 2017;12:19. doi: 10.1186/s13027-017-0129-6

⁵ Martel C, Plummer M, Vignat J et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer* 2017;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716

⁶ Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12(30). doi:10.1186/1471-2407-12-30

⁷ Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019; 365:l1161. doi: 10.1136/bmj.l1161

⁸ Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine* 2020;23:100401. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100401

-
- ⁹ Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2016;12(6):1357-62. doi: 10.1080/21645515.2016.1172754
- ¹⁰ Best SR, Niparko KJ, Pai SI. Biology of human papillomavirus infection and immune therapy for HPV-related head and neck cancers. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2012;45(4):807-22. doi: 10.1016/j.otc.2012.04.005
- ¹¹ Latsuzbaia A, Arbyn M, Weyers S, Mossong J. Human papillomavirus vaccination coverage in Luxembourg - Implications of lowering and restricting target age groups. *Vaccine*. 2018;36(18):2411-2416. doi:10.1016/j.vaccine.2018.03.054
- ¹² Immunization data - UNICEF DATA. <https://data.unicef.org/resources/dataset/immunization/>
- ¹³ Rositch AF, Liu T, Chao C, Moran M, Beavis AL. Levels of Parental Human Papillomavirus Vaccine Hesitancy and Their Reasons for Not Intending to Vaccinate: Insights From the 2019 National Immunization Survey-Teen. *J Adolesc Health*. 2022;71(1):39-46. doi:10.1016/j.jadohealth.2022.01.223
- ¹⁴ Szilagyi PG, Albertin CS, Gurfinkel D, et al. Prevalence and characteristics of HPV vaccine hesitancy among parents of adolescents across the US. *Vaccine*. 2020;38(38):6027-6037. doi:10.1016/j.vaccine.2020.06.074
- ¹⁵ Markowitz, L.E., et al., Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Updated systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2022. 40(37): p. 5413-5432
- ¹⁶ Johnson Jones, M.L., et al., Effectiveness of 1, 2, and 3 Doses of Human Papillomavirus Vaccine Against High-Grade Cervical Lesions Positive for Human Papillomavirus 16 or 18. *Am J Epidemiol*. 2020. 189(4): p. 265-276
- ¹⁷ Kreimer, A.R., et al., Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*, 2020. 112(10): p. 1038-1046
- ¹⁸ Verdoodt, F., C. Dehlendorff, and S.K. Kjaer, Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2020. 70(4): p. 608-614
- ¹⁹ Rodriguez, A.M., et al., Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer*, 2020. 126(8): p. 1656-1667
- ²⁰ Lamb, F., et al., Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. *BMJ Open*, 2017. 7(6): p. e015021
- ²¹ Bornstein, J., et al., Three-Year Follow-up of 2-Dose Versus 3-Dose HPV Vaccine. *Pediatrics*, 2021. 147(1)
- ²² Donken, R., et al., Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*, 2020. 71(4): p. 1022-1029
- ²³ Porras, C., et al., Rationale and design of a double-blind randomized non-inferiority clinical trial to evaluate one or two doses of vaccine against human papillomavirus including an epidemiologic survey to estimate vaccine efficacy: The Costa Rica ESCUDDO trial. *Vaccine*, 2022. 40(1): p. 76-88
- ²⁴ Porras, C., et al., Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(12): p. 1643-1652
- ²⁵ World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. (2022). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly Epidemiological Record*, 97 (50), 645 - 672. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/365351>
- ²⁶ JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme, 5th August 2022, <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice>
- ²⁷ NIAC of the Royal College of Physicians of Ireland, Recommendations regarding HPV Vaccine dosage, 6 Sept 2022, https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_05f2af2c-4e80-4439-acb7-ab759fb73ca8/