

La vaccination HPV

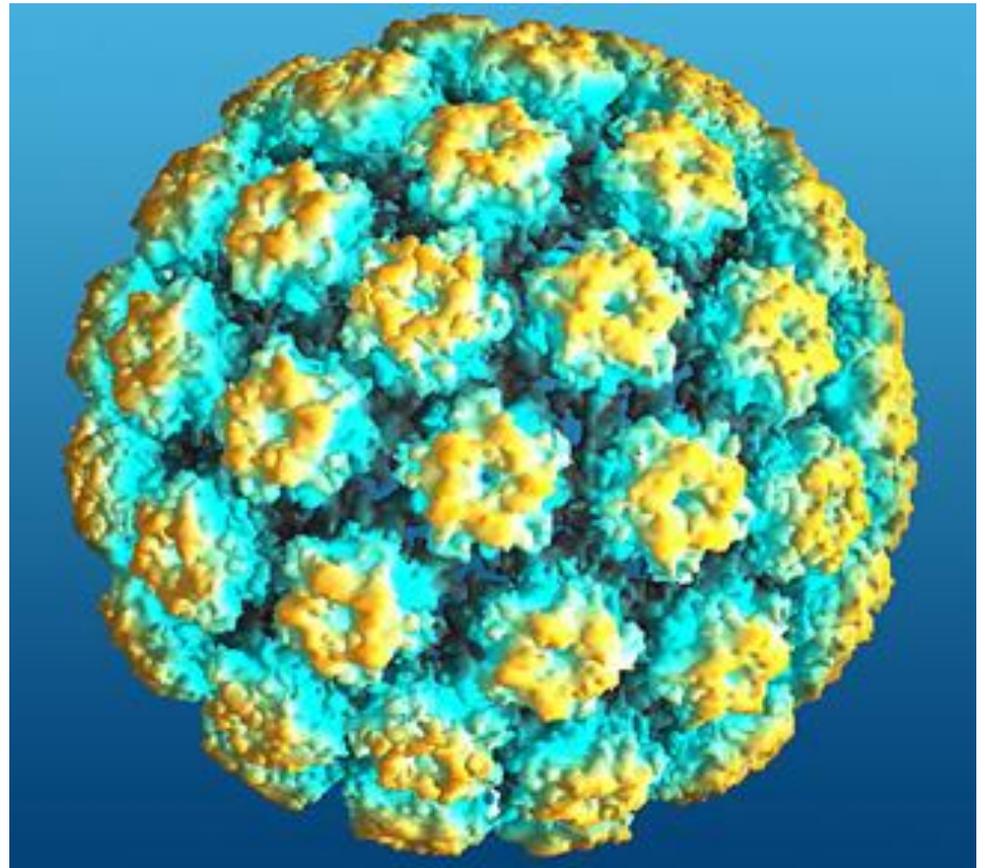
Professeur Daniel FLORET

Université Claude Bernard Lyon1

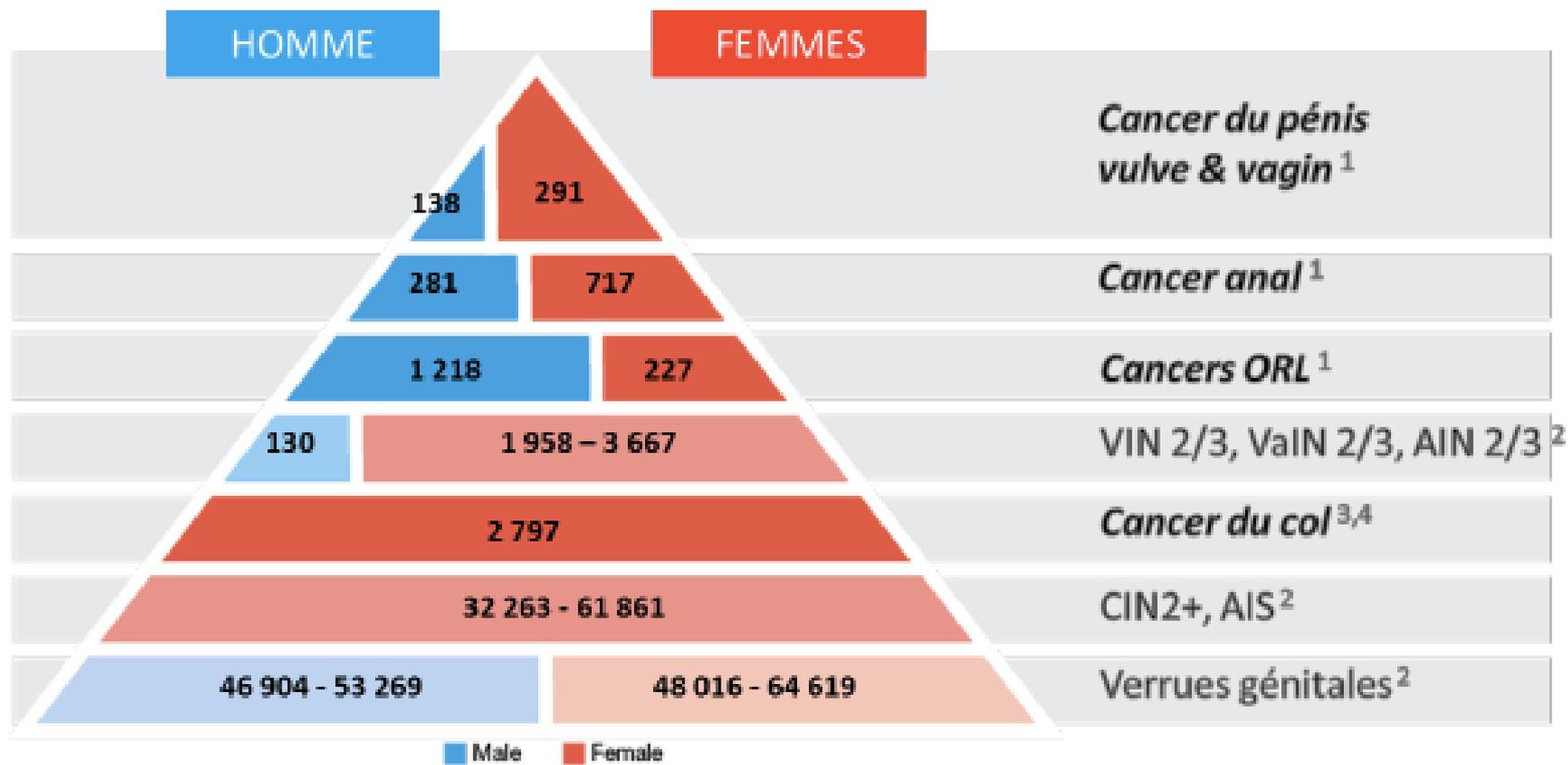
Mars 2023

Les papillomavirus

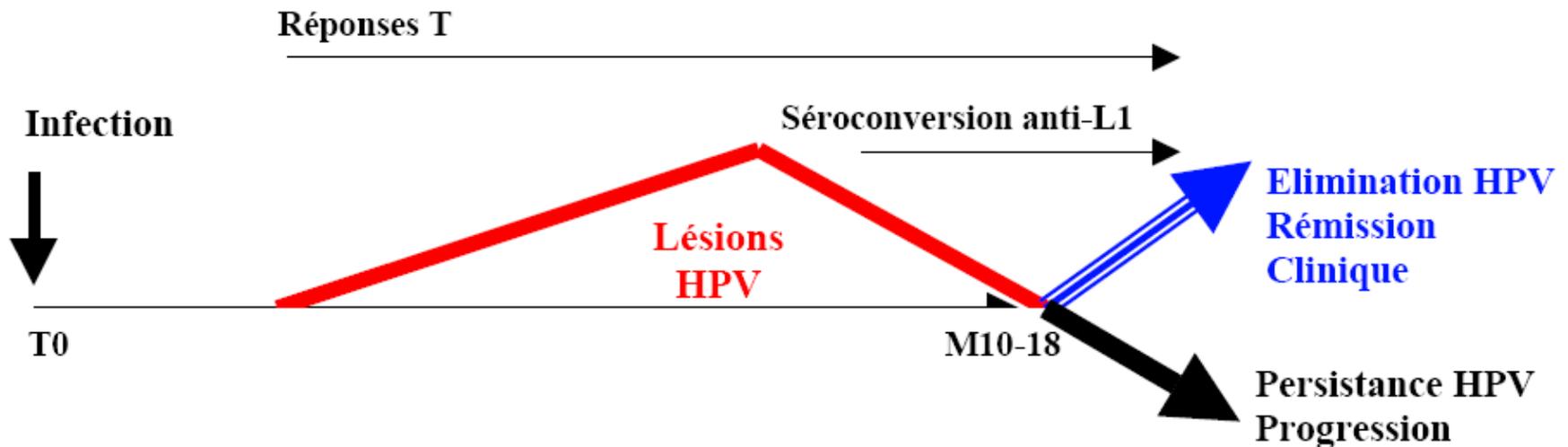
- Petits virus non enveloppés
- Au moins 200 génotypes
- **HPV à faible potentiel oncogène**
 - HPV **6, 11**, 42-44, 55, 56...:
 - condylomes acuminés; lésions de bas grade
- **HPV à fort potentiel oncogène**
 - HPV **16, 18**, 31, 33, 35, 40, 45, 51-53, 56-59, 66-70...
 - Lésions précancéreuses et cancers invasifs



Poids de la maladie HPV en France (INCA)



L'infection à papillomavirus (col de l'utérus)

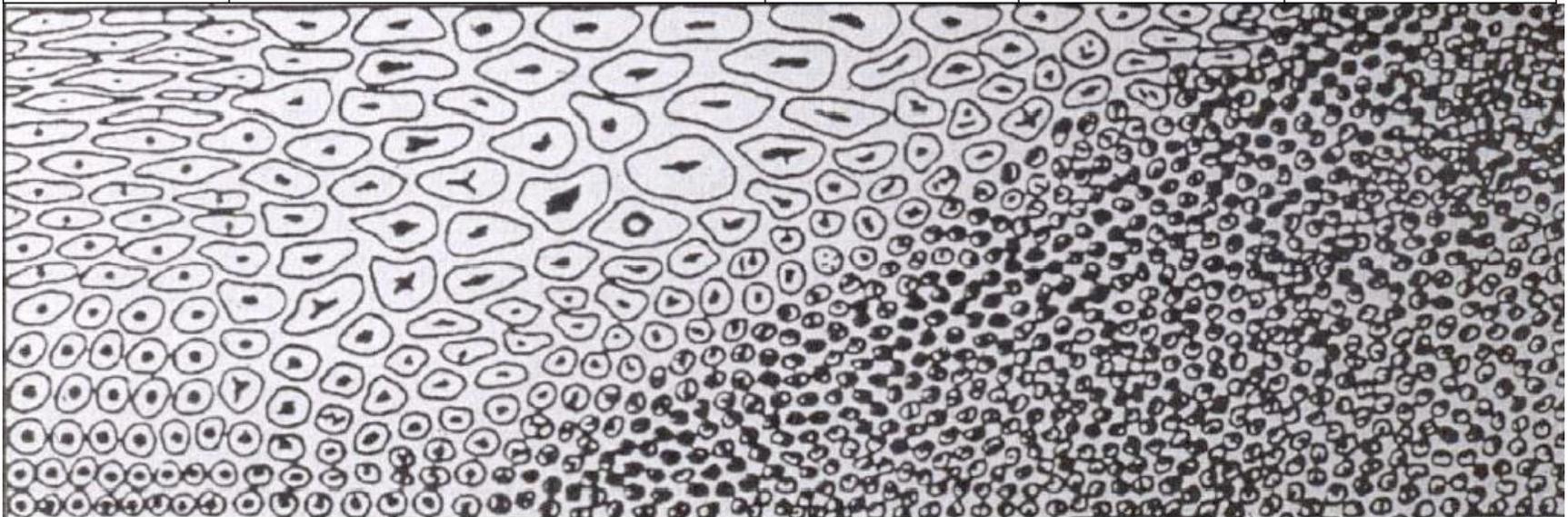


La réponse humorale à l'infection est faible, la séroconversion inconstante, surtout chez l'homme

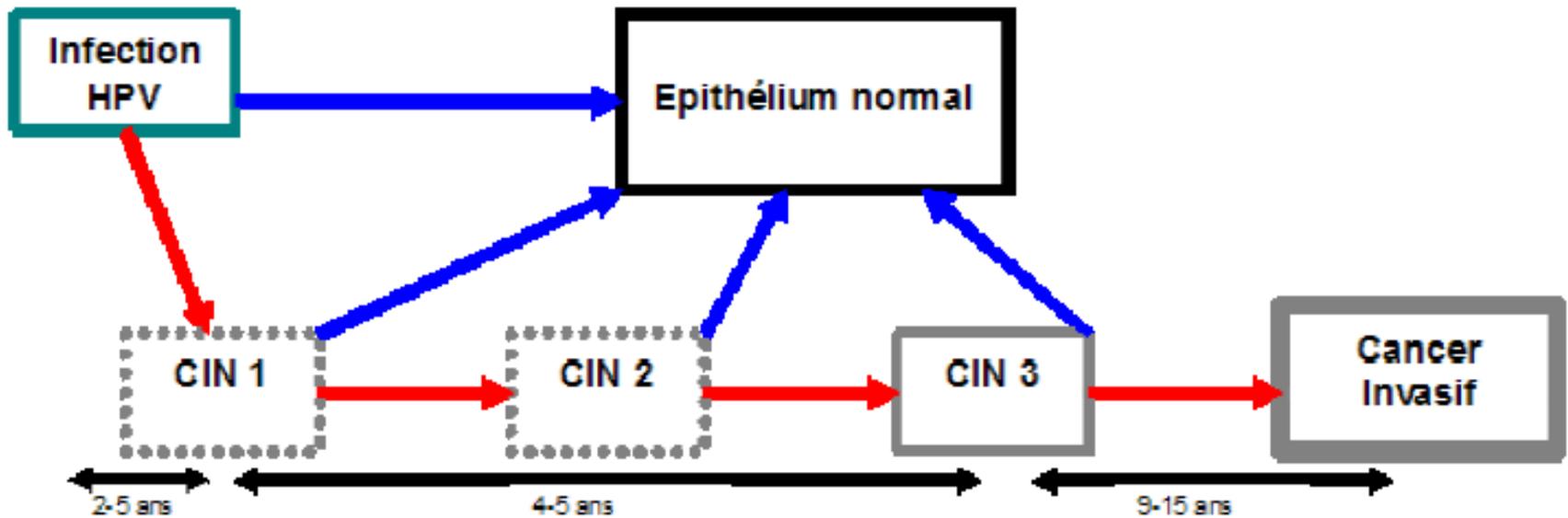
L'immunité cellulaire et l'immunité muqueuse sont les éléments essentiels de lutte contre les HPV

Lésion épithéliale malpighienne (SIL)

	Bas grade		Haut grade		
	Condylome	Néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN)			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Normal	Dysplasie très légère à légère		Dysplasie modérée	Dysplasie sévère	Carcinome <i>in situ</i>



Cinétique de l'infection

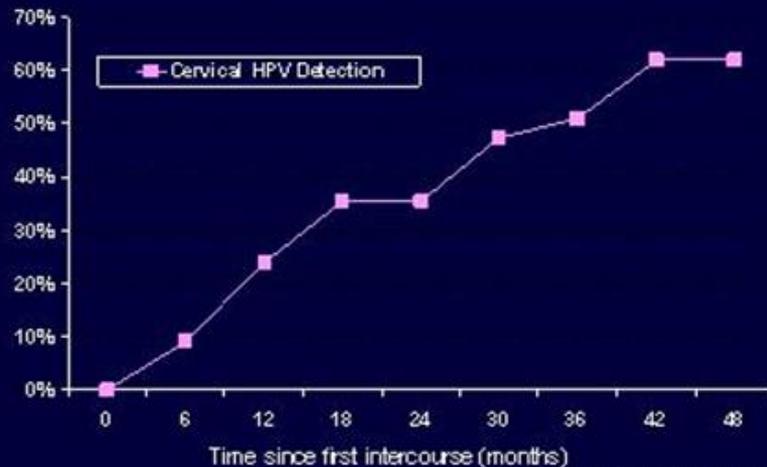


Plus de 70% des individus sont infectés par les HPV au cours de leur vie
Plus de 60% des infections surviennent dans les 5 ans qui suivent le début de l'activité sexuelle

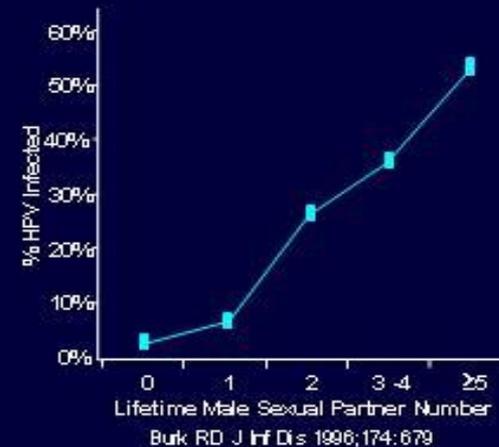
Le délai entre l'infection et le cancer est de 10 à 20 ans

Une infection liée à l'activité sexuelle

Incidence of Cervical HPV Detection in Women From the Time of Onset of Their First Sexual Relationship



Risk of HPV Infection Increases with Number of Lifetime Sexual Partners



Autres facteurs de risque

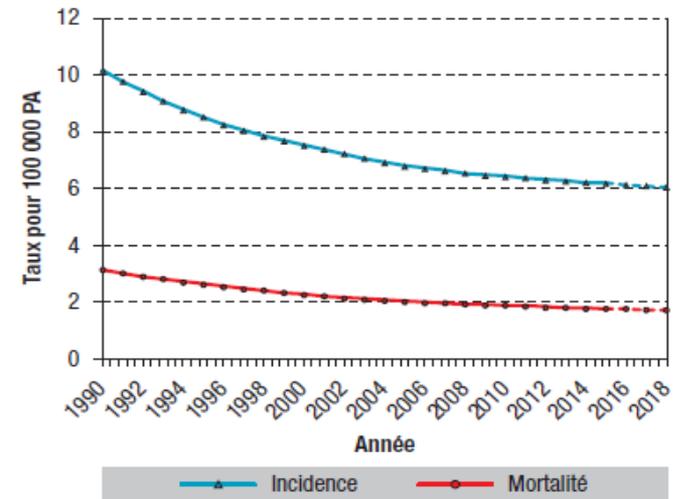
- Infection à VIH : chez les femmes infectées par le VIH majoration
 - Du risque d'infection à HPV
 - Du risque de lésions anogénitales
 - Du risque de cancer du col
- Transplantation d'organe solide : risque d'infection à HPV x 17 / immunocompétents avec un risque majoré d'évolution vers des lésions tumorales anogénitales
- HSH :
 - Risque de cancer anal x 20 / hétérosexuels
 - Risque x 60 en cas d'infection à VIH

Le cancer du col en France en 2018

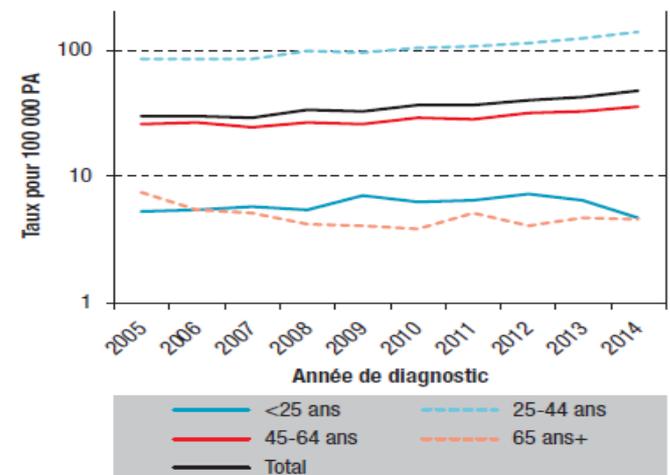
- Nombre estimé à **2920 cas**
- Incidence 6,1/ 100 000 PA, la plus élevée dans la tranche d'âge 45-49 ans
- Nombre de décès estimé à **1117** (1,7/ 100 000 PA)
- L'incidence et la mortalité ont diminué mais marquent un plateau
- L'incidence des lésions précancéreuses a fortement augmenté, surtout dans la tranche d'âge 25-44 ans

Hamers FF, Woronoff AS. Cancer du col de l'utérus en France: Tendence de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018
BEH 2019; 22-23: 410- 6

Taux standardisé monde (TSM) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes-années (PA), estimations France métropolitaine, 1990-2018



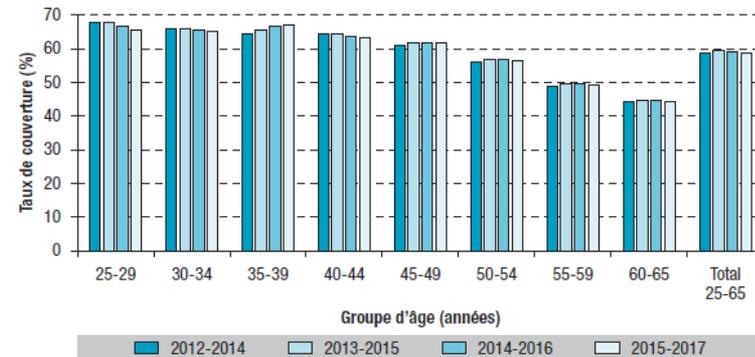
Taux d'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus pour 100 000 personnes-années (PA) par groupe d'âge, zone registre, 2005-2014



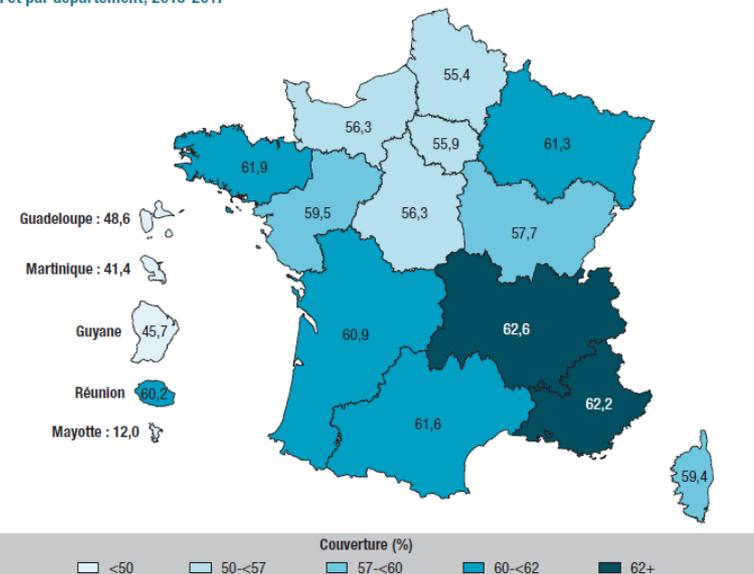
Le dépistage du CCU

- Initialement opportuniste, trisannuel chez les femmes de 25 à 65 ans et reposant sur la cytologie de FCU
- Dépistage organisé en cours de développement depuis 2018
- Objectif du PNDO : atteindre 80% des femmes, réduire les inégalités d'accès et la mortalité de 30%
- **Changement de modalités :**
 - Maintien de la cytologie chez les femmes de 25 à 29 ans
 - Test HPV à partir de 30 ans
- Taux de dépistage : **58,7%**
 - Diminue avec l'âge
 - Fortes disparités géographiques

Taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus par groupe d'âge, par période glissante, France, 2012-2017

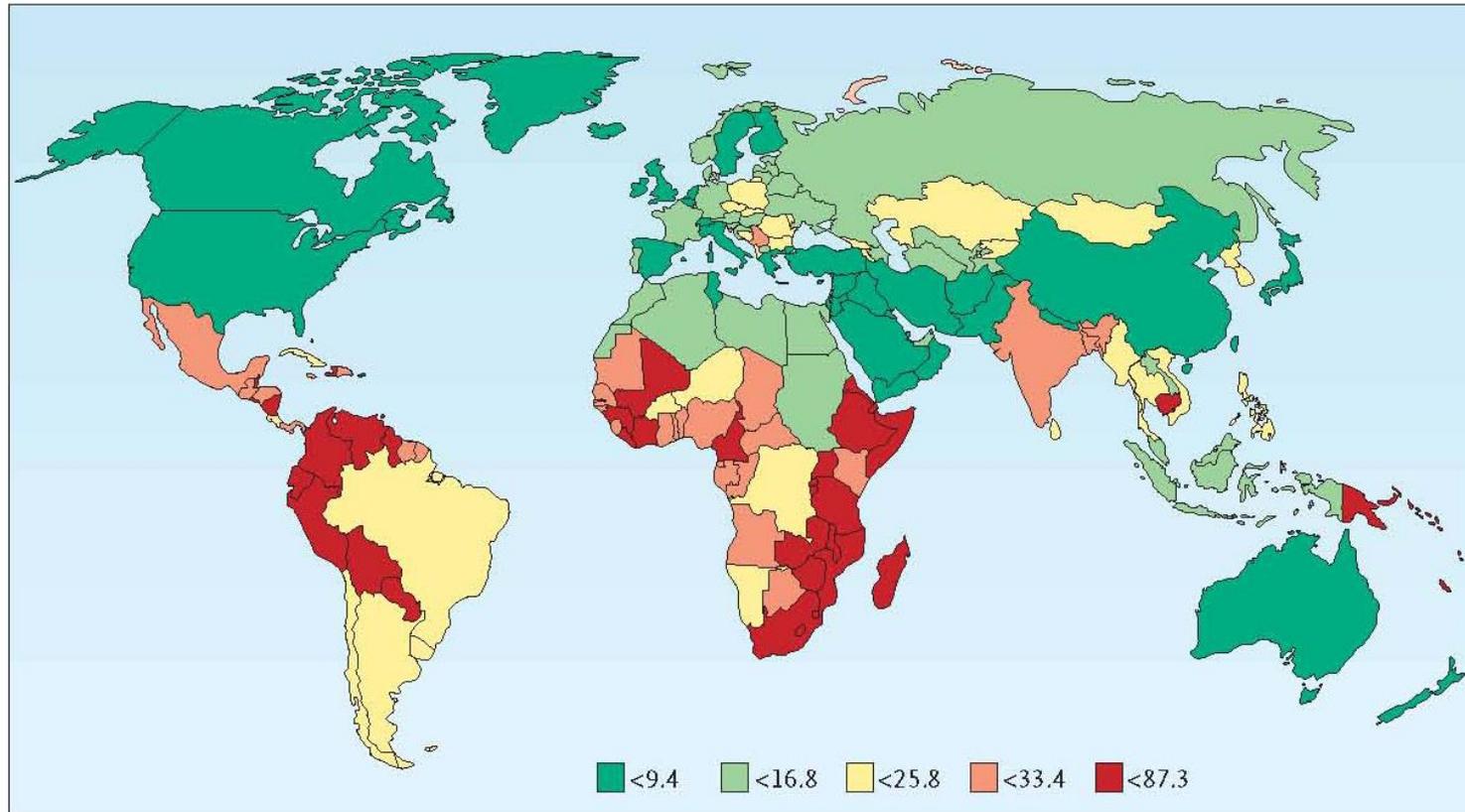


Taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 65 ans par région et par département, 2015-2017



Hamers FF, Jezewski- Serra D. Couverture du dépistage du col de l'utérus en France, 2012- 2017. BEH 2019; 22- 23: 417- 23

Cancer du col de l'utérus dans le monde



Incidence of Cervical Cancer Worldwide -

Numbers indicate cases per 100,000 population.

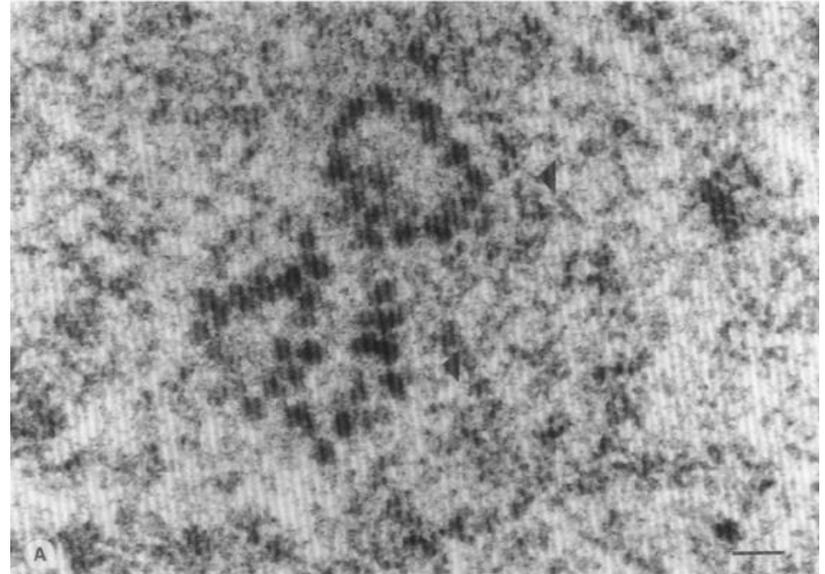
4^{ème} cancer chez la femme et 4^{ème} cause de mortalité par cancer :
annuellement > 600 000 cas et > 340 000 décès (OMS)

88% des cancers du col concernent des pays à revenu faible ou intermédiaire

Les vaccins HPV

Virus like particles

- Production repose sur la fabrication de pseudoparticules virales (virus-like particles, VLP) par auto-assemblage de protéines d'enveloppe L1 des papillomavirus, obtenues grâce à la transfection du gène correspondant dans un organisme producteur (baculovirus, levure)
- Les vaccins VLP entraînent l'induction d'anticorps neutralisants à des concentrations 1 à 4 log supérieures à celle de l'immunisation naturelle. Pas de corrélat de protection connu
- Les AC induits par la vaccination atteignent le site de l'infection par transsudation active des IgG dans les voies génitales et par exsudation interstitielle des AC au niveau des sites de traumatisme où débutent les infections



Zhou J, & al. Virology 1991; 185: 251

Comment ont été évalués les vaccins HPV ?

- L'évaluation initiale des vaccins HPV a été centrée sur la prévention des **lésions précancéreuses** du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ainsi que les **infections persistantes** corrélées au risque du cancer
- Le délai entre l'infection et le cancer (15 à 25 ans) ne permettait pas la réalisation d'essai clinique de phase 3 ciblée sur la prévention du cancer

Évaluation de l'efficacité du vaccin Gardasil®

Études poolées – recul 4 ans

Prévention des CIN2/3 HPV 16 et 18		
<i>Per protocole</i>	98,2%	93,5- 99,8
<i>ITT</i>	51,8%	40,1-60,7
Prévention des condylomes HPV 6, 11, 16 et 18		
<i>Per protocole</i>	99%,2	96,2- 99,9
<i>ITT</i>	80,3%	73,9- 85,3
Lésions vulvaires de haut grade HPV 6, 11, 16 et 18		
<i>Per protocole</i>	100%	67,2- 100,0
<i>ITT</i>	73,3%	40,3- 89,4
Lésions vaginales de haut grade HPV 6, 11, 16 et 18		
<i>Per protocole</i>	100%	55,4- 100,0
<i>ITT</i>	85,7%	37,6- 98,4

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Efficacité du vaccin Cervarix pour la prévention des lésions de haut grade et de l'infection persistante liées aux HPV 16-18

Prévention des CIN2+ HPV 16- 18		
<i>Per protocole*</i>	94,9%	87,7- 98,4
<i>ITT**</i>	60,7%	49,6- 69,5
Prévention des CIN3+ HPV 16- 18		
<i>Per protocole*</i>	91,7%	66,6- 99,1
<i>ITT**</i>	45,7%	22,9- 62,2
Infection persistante à 6 mois HPV 16- 18		
<i>Per protocole*</i>	94,3%	92,0- 96,1
<i>ITT**</i>	60,9%	56,6- 64,8
Infection persistante à 12 mois HPV 16- 18		
<i>Per protocole*</i>	92,9%	89,4- 95,4
<i>ITT**</i>	57,5%	51,7- 62,8

*suivi moyen 40 mois post dose 3

** suivi moyen 44 mois post dose 1

Source : RCP Cervarix

Évaluation du vaccin nonavalent Gardasil 9

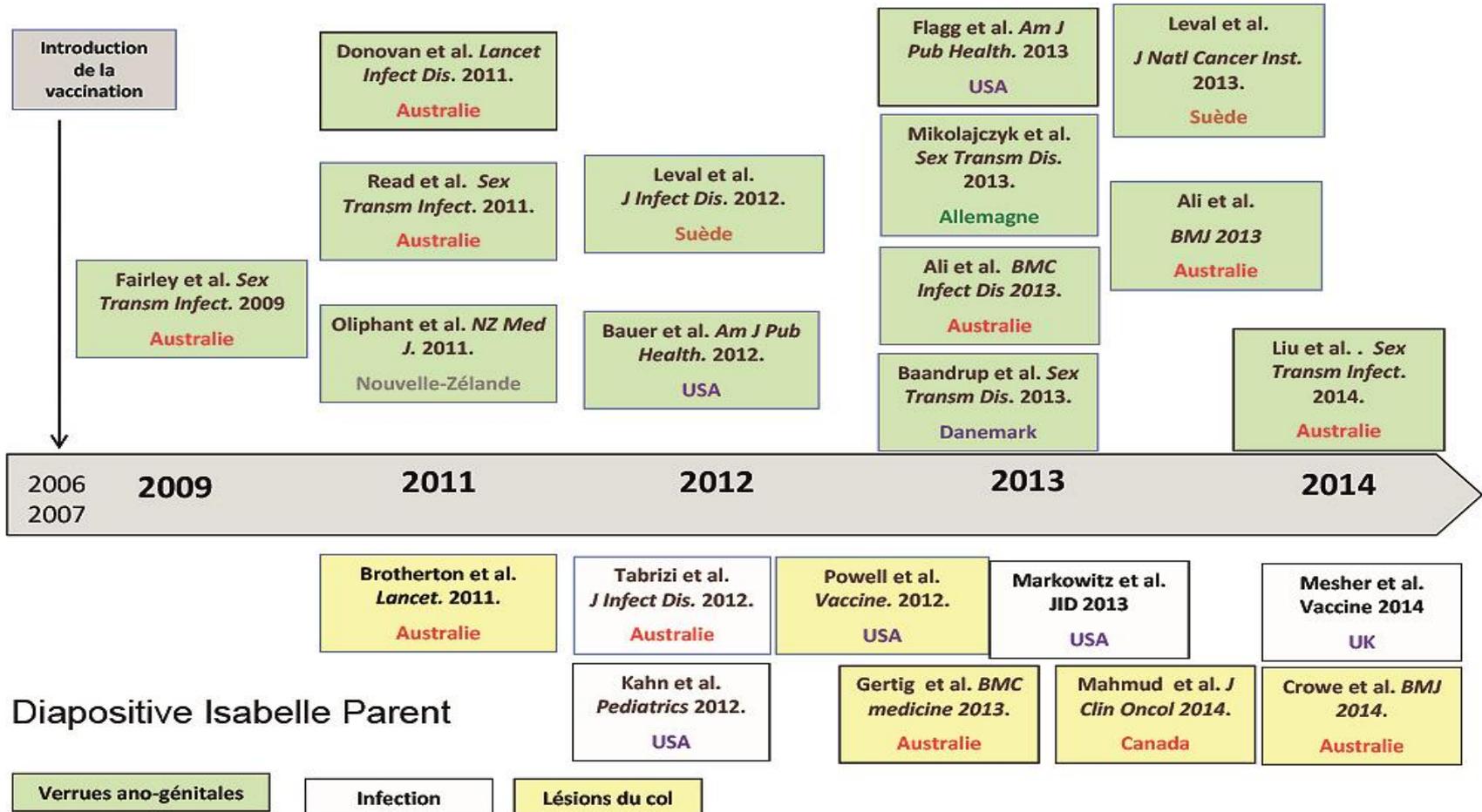
Pour les 5 géotypes additionnels essais cliniques d'efficacité/Gardasil

- Pas de possibilité éthique d'essai clinique versus placebo
- Pour les 4 géotypes communs (6, 11,16,18) : étude d'immunobridging par rapport à Gardasil : les réponses immunitaires mesurées par la MGT des anticorps pour Gardasil 9 étaient non Inférieures à celles obtenues pour Gardasil

Critères cliniques d'évaluation	Gardasil 9 N=7099		Vaccin qHPV N=7105		%Efficacité** (IC à 95 %)
	n	Nombre de cas*	N	Nombre de cas*	
CIN 2/3, AIS, Cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancer de la vulve, et Cancer du vagin dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0 ; 99,9)
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58- ^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5 ; 99,9)
CIN2 dues aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5949	1	5943	32	96,9 (81,5 ; 99,8)
CIN3 dues HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5949	0	5943	7	100 (39,4 ; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 dues aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5 ; 100,0)
Infection persistante ≥6 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ^b	5941	41	5955	946	96,0 (94,6 ; 97,1)
Infection persistante ≥12 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ^c	5941	23	5955	657	96,7 (95,1 ; 97,9)
Frottis anormal de type ASC US avec test HPV HR positif ou frottis anormal de grade supérieur, dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ^d	5883	37	5882	506	92,9 (90,2 ; 95,1)
Conisation du col de l'utérus due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ^e	6013	4	6014	41	90,2 (75,0 ; 96,8)

Source: RCP du vaccin Gardasil 9

Principales publications sur l'impact/effectiveness des programmes de vaccination contre les HPV





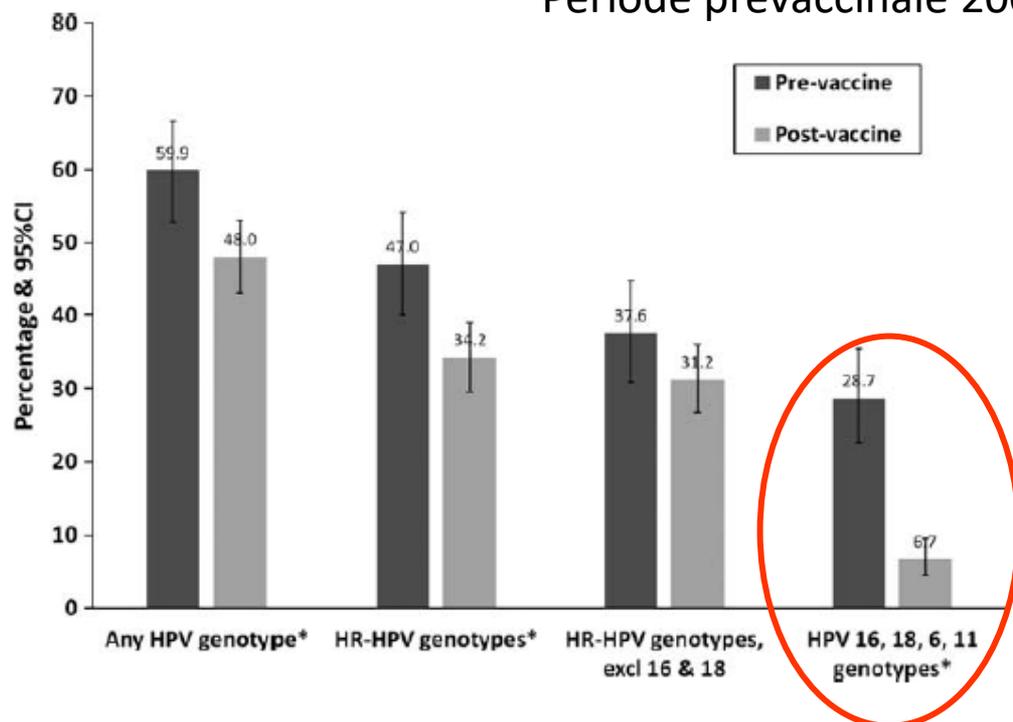
Le programme australien

- Programme démarré en 2007 dans les écoles (vaccin quadrivalent), filles de 12-13 ans
- Rattrapage 2007-2009
 - Dans les écoles : 14-17 ans
 - Dans la communauté : 18-26 ans
- Couvertures vaccinales :
 - 83% pour 1 dose et 73% pour 3 doses chez les vaccinées à 12-13 ans
 - 64% pour 1 dose et 33% pour 3 doses chez vaccinées à 18-19 ans
- Vaccination des garçons 2013



Effets de la vaccination sur la prévalence des HPV

Jeunes filles de 18-24 ans. Centres de planning familial
Période prévaccinale 2004-2007; post vaccinale : 2010-2011



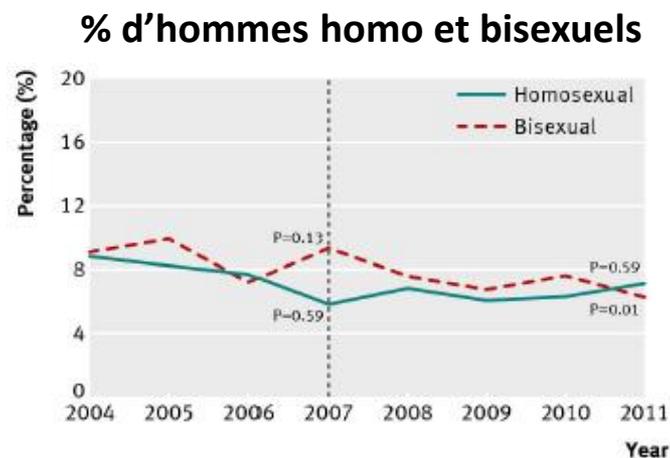
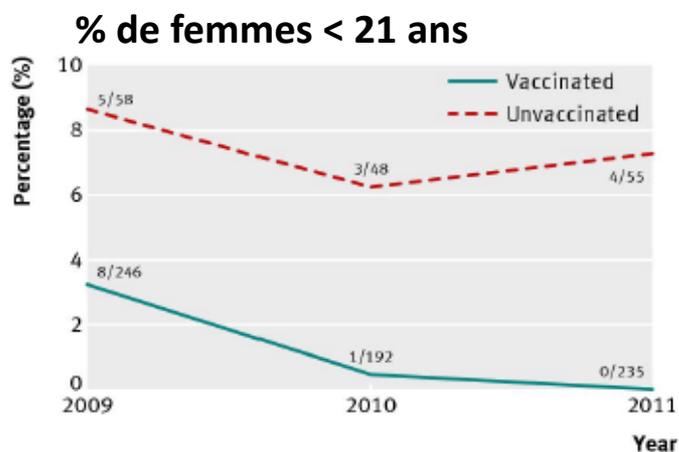
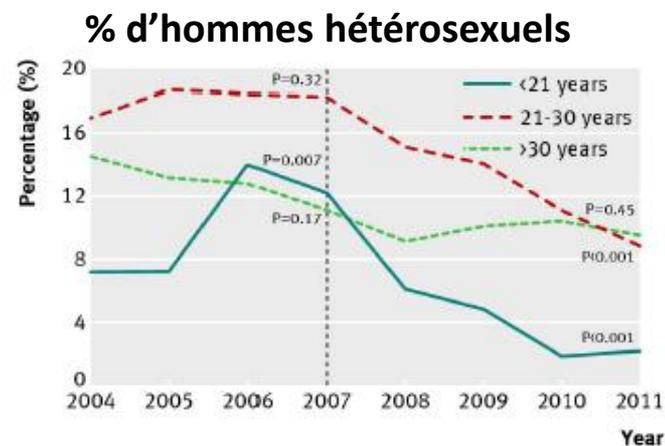
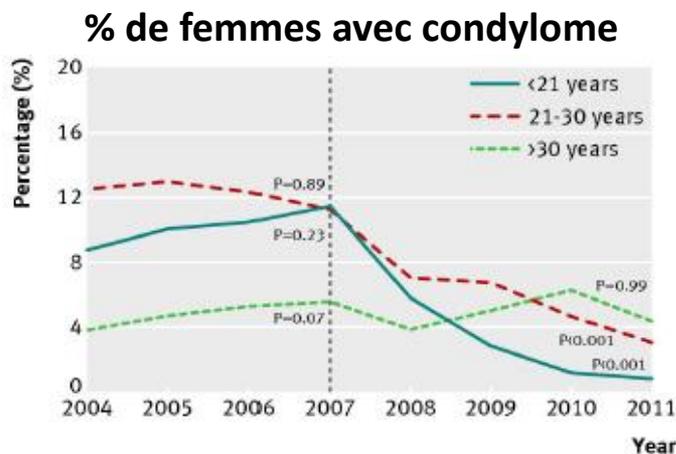
Chez les femmes non vaccinées, risque d'être infectée < au risque de la période prévaccinale
OR 0,42 (0,19- 0,93)
Immunité de groupe?

Efficacité vaccinale contre l'infection HPV 16,18,6,11 = 73% (48%-86%)

Tabrizi SN & al JID 2012; 206: 1645-51



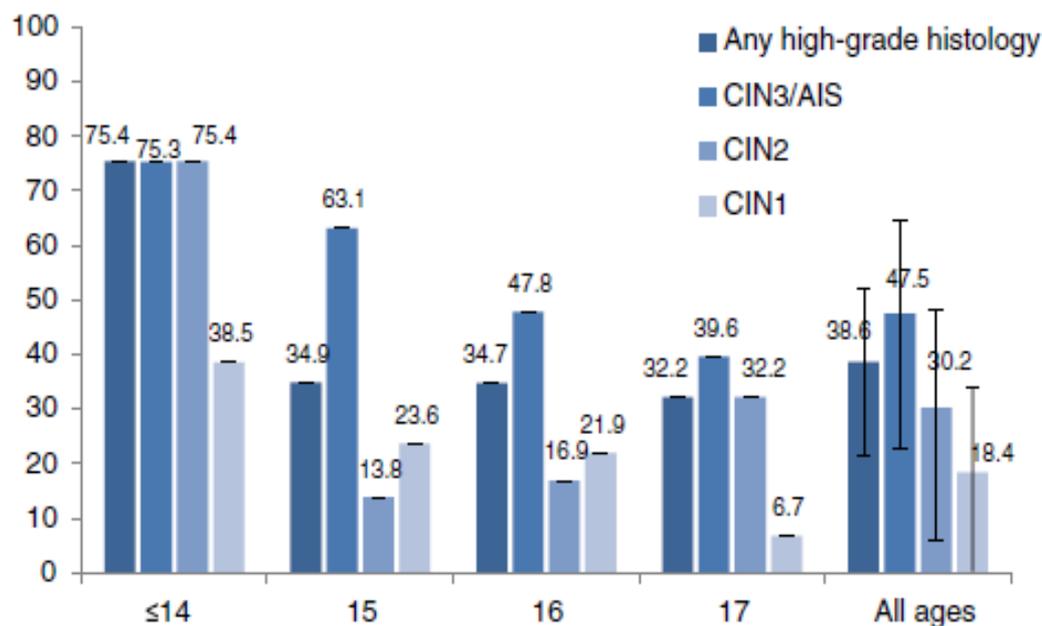
Efficacité vaccinale sur les condylomes



Ali H, & al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *Br Med J* 2013; 346:



Prévention des lésions précancéreuses



Victoria

Femmes 12 à 26 ans en 2007
1^{ère} prévention entre 04/2007
et 12/2011

EV ajustée (conditions
socio-économiques, éloignement)
femmes pleinement vaccinées :

CIN3/AIS : 47,5% (22,7- 64,4)

L'EV diminue avec l'âge

Gertig D, & al.

BMC Medicine 2013, 11:227

<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/227>

Queensland

Femmes âgées de 12 à 26 ans en 2007. 1^{ère} pvt entre 04/2007 et 03/2011

EV pour prévention des **CIN2+/AIS : 46% (33- 57)**

Crowe E, & al. BMJ 2014;348:g1458

doi: 10.1136/bmj.g1458 (Published 4 March 2014)

Au total les études en vie réelle ont permis d'établir ...

- Une forte efficacité des vaccins sur la prévention de l'infection (génotypes 16 et 18) sans provoquer d'expansion de génotypes de remplacement
- Une forte efficacité sur la prévention des condylomes
- Une forte efficacité sur la prévention des lésions précancéreuses de haut grade et de l'infection persistante corrélée au risque de survenue de cancer
- L'induction d'une immunité de groupe

Efficacité vaccinale (1)

Arbyn M, & al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5

- Pas de données suffisantes pour évaluer l'effet sur la prévention du cancer du col
- Efficacité chez les femmes de 13 à 26 ans HPV négatives lors de la vaccination (au moins 1 dose)
 - Prévention des lésions liées aux HPV 16/18 :
 - Prévention des CIN2 : 99% (100-95%)
 - Prévention des CIN3 : 99% (100-90%)
 - Prévention des ACSUS : 90% (99 à 28%)
 - Prévention des lésions tous génotypes confondus
 - CIN2 : 63% (75-45%)
 - ACSUS : 90% (99-24%)
 - CIN3 :
 - Divalent : 92% (97-77)
 - Quadrivalent : 45% (64-18%)

Efficacité vaccinale (2)

Arbyn M, & al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5

- Efficacité chez les femmes HPV 16/18 négatives lors de la vaccination (au moins 1 dose)
 - - Femmes de 15-26 ans lésions dues à HPV 16/18
 - CIN2 : 95% (97-90%)
 - CIN3 : 95% (98-86%)
 - ACSUS : 91% (90 à 28%)
 - Femmes de 15-26 ans, lésions liées à tout HPV
 - CIN2 : 59% (68-48%)
 - Femmes de 24 ans et plus, lésions liées à HPV 16/18
 - CIN2 : 70% (89-19%)

Efficacité vaccinale (3)

Arbyn M, & al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5

- Efficacité chez les femmes indépendamment de leur statut HPV lors de la vaccination (au moins 1 dose)
 - Femmes de 15-26 ans lésions dues à HPV 16/18
 - CIN2 : 54% (63- 43%)
 - CIN3 : efficacité similaire
 - ACSUS : efficacité significative
 - Femmes de 15-26 ans, lésions liées à tout HPV
 - CIN2 : 30% (48- 15%)
 - ACSUS : 68% (85- 33%)
 - CIN3 :
 - Divalent : 45% (57-29%)
 - Quadrivalent : 28% (31- 4%)
 - Femmes de 24-45 ans, lésions liées à HPV 16/18
 - CIN2 : pas d'efficacité démontrée
 - CIN3/ ACSUS : pas de données

Au total, les études montrent ...

- Une forte efficacité pour la prévention des lésions précancéreuses de bas et haut grade
- L'efficacité la plus importante est observée vis-à-vis des génotypes 16 et 18, moindre vis-à-vis des autres génotypes oncogènes
- La protection est maximale pour les femmes indemnes d'infection lors de la vaccination
- Le niveau de protection diminue avec l'âge à la vaccination

Les schémas vaccinaux

- Les vaccins ont été développés sur des schémas à 3 doses
- Des schémas à 2 doses ont été enregistrés grâce à des études d'immunobridging montrant que la réponse immune obtenue chez les préadolescentes et adolescentes avec un schéma à 2 doses était non inférieure à la réponse obtenue chez les femmes adultes (chez qui l'efficacité avait été démontrée)
- Schéma à 1 dose actuellement en discussion

Enfin des données d'efficacité sur la prévention du cancer du col !

- Données Suédoises : suivi de 1 672 993 femmes/filles âgées de 10 à 30 ans entre 2006 et 2017
- Femmes vaccinées : 19 Kc du col
- Femmes non vaccinées : 538 cas
- Vaccin quadrivalent
- Réduction du risque de Kc : 63% (43;79)
- Vaccination avant 17 ans : 88% (66; 100)
- Vaccination entre 17 et 30 ans : 53% (25;73)

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D., Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D., and Pär Sparén, Ph.D.

[N Engl J Med 2020;383:1340-8.](#)

[DOI: 10.1056/NEJMoa1917338](#)

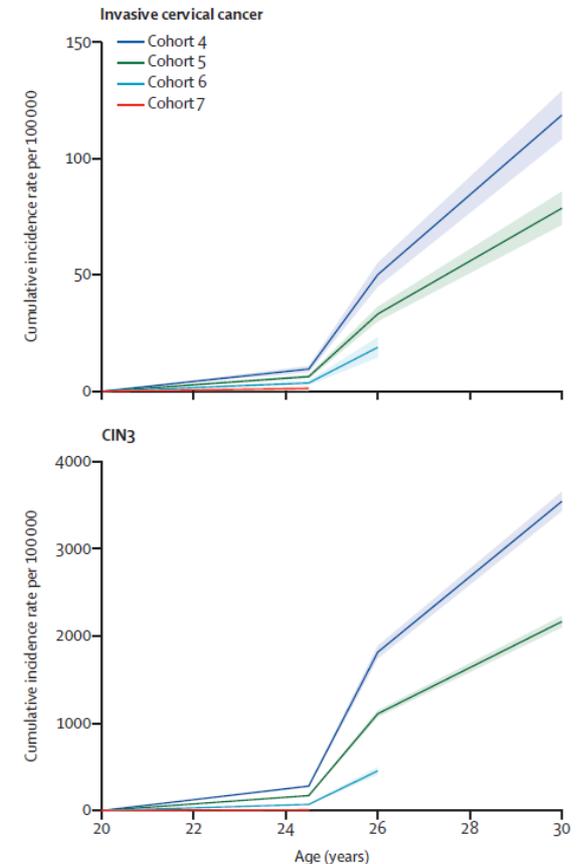
The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study

Milena Falcaro, Alejandra Castañon, Busani Ndelela, Marta Checchi, Kate Soldan, Jamie Lopez-Bernal, Lucy Elliss-Brookes, Peter Sasieni

- 13,7 millions d'année de suivi de femmes âgées de 20 à < 30 ans
- Taux de réduction relative de l'incidence de cancer du col :
 - Cohorte Vaccination offerte à 16- 18 ans: 34% (25-41)
 - Cohorte vaccination offerte à 14- 16 ans: 62% (51- 71)
 - Cohorte vaccination offerte à 12- 13 ans: 87% (72- 94)
- Taux de réduction relative de l'incidence des CIN3 :
 - Cohorte Vaccination offerte à 16- 18 ans: 39% (36-41)
 - Cohorte vaccination offerte à 14- 16 ans: 75% (72- 77)
 - Cohorte vaccination offerte à 12- 13 ans: 97% (96- 98)
- 448 (339- 556) cancers évités, 17 235 (15 219-18 552) CIN3 évitées
- **Le programme de vaccination a quasiment éliminé le cancer cervical chez les femmes nées après le 1^{er} septembre 1995**

Lancet Published Online
November 3, 2021
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4)

Cohorte 4: non vaccinées
Cohorte 5: vaccinées 16-18 ans
Cohorte 6: vaccinées 14-16 ans
Cohorte 7: vaccinées 12- 13 ans



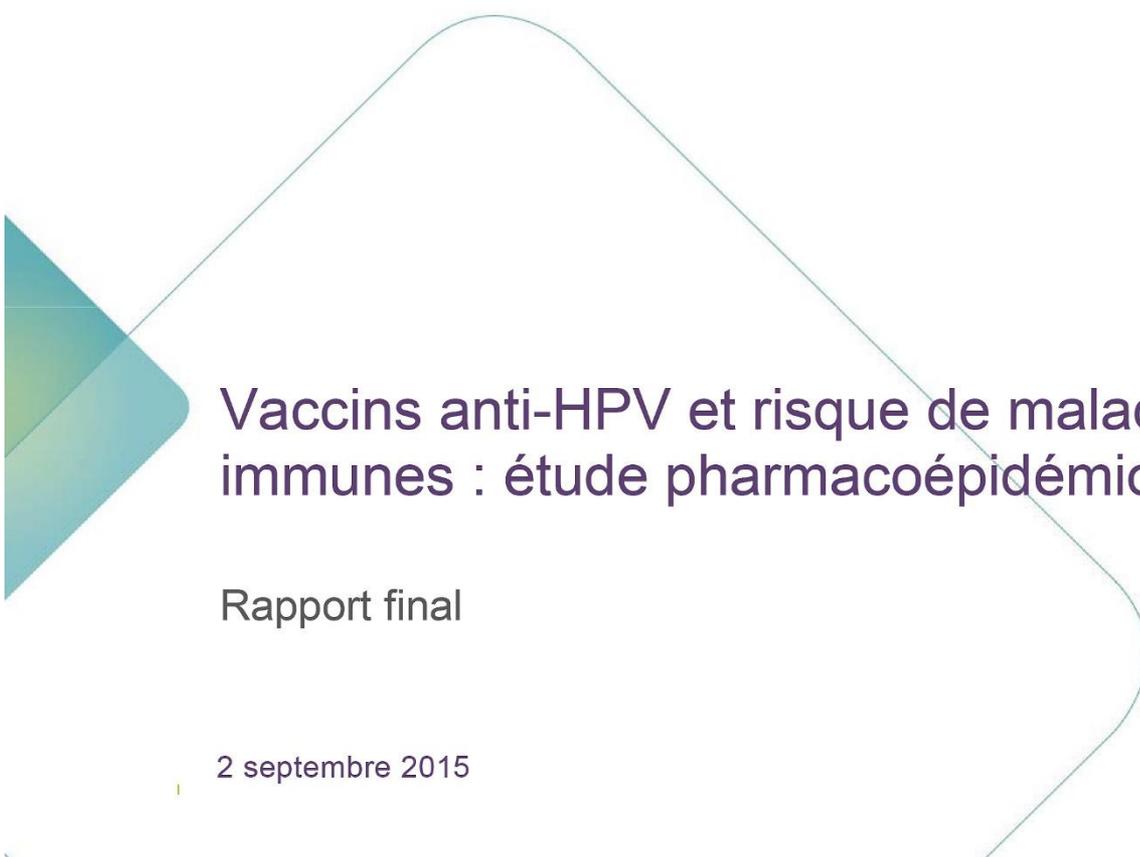
Vaccin Cervarix

Effets indésirables (1)

- Effets indésirables les plus fréquents : douleurs, œdème et rougeur au point d'injection d'intensité légère ou modérée dans 95% des cas
- Effets indésirables systémiques : fièvre, nausées, vomissements, agitation, myalgies, diarrhée
- Effets indésirables sévères : céphalées persistantes, HTA, GEA, bronchospasmes < 0,5%
- Syncopes +++

Effets indésirables (2)

- Cochrane 2018
 - Risque d'EI grave, identique au placebo
 - Léger excès de décès chez les vaccinées mais lien avec la vaccination non établi
 - Pas de conclusions sur risque de vaccination en cours de grossesse
- Pas de lien entre vaccination et maladies auto immunes
 - Cohorte Suède-Finlande 2006-2010, cohorte USA, cohorte Danemark-Suède, cohorte Kaiser Permanente (Californie)
 - Cohorte ANSM-Assurance Maladie 2015 pas d'excès de MAI sauf Guillain Barré
 - Pas de risque de MAI y compris Guillain Barré dans la cohorte canadienne (Erin Y. Liu & al. *CMAJ* 2018 May 28;190:E648-55. doi: 10.1503/cmaj.170871)



Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique

Rapport final

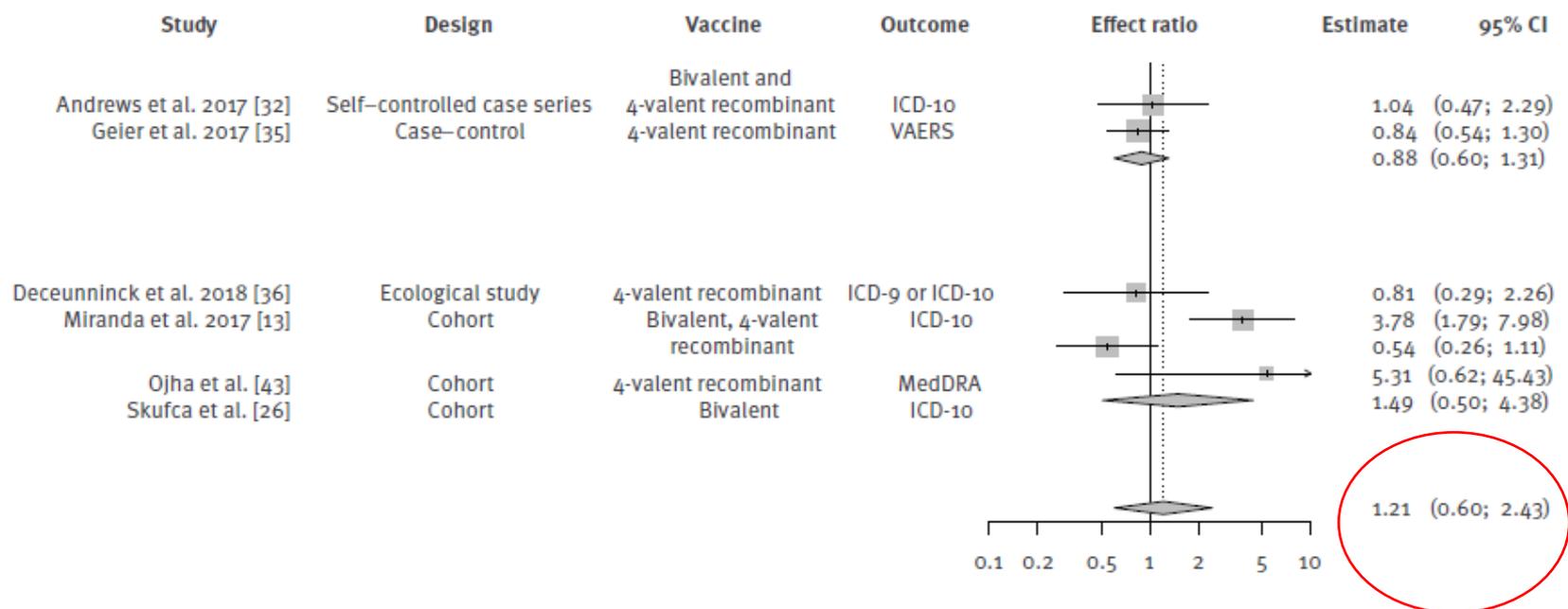
2 septembre 2015

Résultats

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standardisée ¹	N	Incidence standardisée ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
Affections démyélinisantes du SNC	219	5,8	82	5,9	0,98	0,75	1,29	0,89	1,05	0,79	1,40	0,72
Syndrome de Guillain Barré	21	0,4	19	1,4	3,62	1,73	7,59	<0.001	4,00	1,84	8,69	<0.001
Lupus cutané ou systémique	139	3,4	45	3,2	0,97	0,67	1,39	0,87	1,02	0,70	1,48	0,93
Sclérodémie localisée ou systémique	44	1,1	11	0,8	0,70	0,35	1,39	0,31	0,69	0,34	1,42	0,32
Vascularites	220	4,8	69	5,0	1,07	0,80	1,44	0,64	1,05	0,77	1,43	0,75
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrites juvéniles	308	6,7	99	7,1	1,07	0,84	1,37	0,58	0,98	0,75	1,26	0,86
Myosite ou Polymyosite ou Dermatomyosite	36	1,1	15	1,1	1,04	0,55	1,96	0,91	0,82	0,42	1,59	0,56
Syndrome de Gougerot-Sjögren	13	0,3	5	0,4	1,08	0,35	3,27	0,90	1,00	0,31	3,20	0,99
Purpura thrombopénique immunologique	168	3,7	37	2,7	0,68	0,46	0,99	0,044	0,72	0,49	1,07	0,11
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	647	16,9	293	21,0	1,27	1,09	1,47	0,002	1,19	1,02	1,39	0,032
Maladie coeliaque	148	3,2	40	2,9	0,97	0,66	1,42	0,88	0,87	0,58	1,29	0,48
Diabète de type 1	652	11,5	149	10,7	0,95	0,79	1,16	0,64	1,08	0,88	1,32	0,45
Thyroïdites	272	5,8	87	6,2	1,08	0,83	1,40	0,58	1,05	0,79	1,38	0,75
Pancréatites	190	4,8	68	4,9	0,96	0,71	1,29	0,80	0,85	0,63	1,16	0,31
Tout évènement d'intérêt ⁵	2 978	66,8	996	71,6	1,08	1,00	1,17	0,05	1,07	0,99	1,16	0,10

Risk of Guillain–Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020

Boender T Sonia, Bartmeyer Barbara, Coole Louise, Wichmann Ole, Harder Thomas. Risk of Guillain–Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(4):pii=2001619. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2001619>



Le risque absolu et relatif de GBS après vaccination HPV est très bas et non statistiquement significatif

Durée de protection

- La durée de protection n'est pas connue mais présumée longue
- Des taux élevés d'anticorps ont été observés
 - Plus de 12 ans après vaccination avec le vaccin divalent (Cervarix) et le vaccin quadrivalent (Gardasil)
 - Plus de 6 ans après vaccination pour le vaccin nonavalent (Gardasil 9)
- Une protection vis-à-vis des HPV 16 et 18 a été démontrée plus de 11 ans après vaccination, [quel que soit le schéma vaccinal](#)
- Aucune donnée ne permet actuellement de prévoir la nécessité de rappels

Vaccination des garçons ?

Cancers induits par les infections HPV	Hommes		Femmes	
	Nombre de cas	Evolution annuelle 1990- 2018 (%)	Nombre de cas	Evolution annuelle 1990- 2018 (%)
Anus	479 (401; 570)	1,5	1532 (1345; 1744)	3,4
Pénis	449 (415; 483)	-	-	-
Lèvre- bouche- pharynx	10 055 (9085- 11 130)	-2,6	3637 (3350- 3950)	1,8
Larynx	2753 (2516- 3013)	4,8	407 (384- 432)	-
Col de l'utérus	-	-	2920 (2667- 3193)	-1,8
Vulve	-	-	838 (724- 967)	-0,3
Vagin	-	-	162 (134- 193)	-3
Taux d'incidence des cancers liés à HPV en France et évolution annuelle 1990- 2018				

Environ 25% des cancers liés à l'HPV concernent les hommes

À partir des registres du réseau FRANCIM-Santé publique France 2019

Que dit le RCP des vaccins HPV ?

- Pas de référence de genre
- Les cancers de la sphère ORL ne sont pas mentionnés (indication hors AMM)
- Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :
 - Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin
 - Verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques
- L'efficacité en prévention des dysplasies intraépithéliales péniennes/ périnéales/ périanales de grade 1/2/3 (PIN) ou les cancers péniens/ périnéales/ périanales n'a pas été démontrée

Effacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prvention des affections liées aux infections HPV chez l'homme

d'après Goldstone et al., 2013 et Giuliano et al., 2011

Population per protocole (N=2798)	Vaccin quadrivalent		Placebo		Effacité vaccinale (EV)
	N	N (cas)	N	N (cas)	EV (IC 95%)
Verrues anogénitales	1275	3	1270	29	89,9 (67,3; 98,0)
Néoplasies intraépithéliales (péniales, périanales, périnéales)	1275	0	1270	3	100,0 (-138,8; 100,0)

La puissance des études ne permet pas d'attribuer à la vaccination HPV une efficacité sur la prvention des lésions pré cancéreuses, pinéales et périnéales chez l'homme

Efficacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH)

d'après Palefsky et al., 2011

HSH (N= 598)	Vaccin quadrivalent		Placebo		Efficacité vaccinale (EV)
	N	N(cas)	N	N (cas)	EV (IC95%)
Infections anales persistantes					
Per protocole (3 doses, naïfs à l'inclusion)	193	2	208	39	94,9 (80,4; 99,4)
ITT	275	51	276	113	59,4 (43,0; 71,4)
Néoplasies intra épithéliales anales					
Per protocole (3 doses, naïfs à l'inclusion)	194	5	208	24	77,5 (39,6; 93,3)
ITT	275	38	276	77	50,3 (25,7; 67,2)

Ces données d'efficacité chez les HSH peuvent être extrapolées aux hommes

Efficacité sur les cancers ORL ?

- Pas de lésions pré cancéreuses actuellement identifiées et signification d'une infection orale persistante inconnue
- Aucune étude interventionnelle n'a assez de recul pour étudier l'efficacité d'un vaccin HPV pour la prévention des cancers de l'oropharynx
- Éléments de présomption d'efficacité :
 - Présence d'AC anti HPV 16 et 18 dans la muqueuse orale des sujets vaccinés (taux \geq 80% des taux sériques)
 - La vaccination prévient l'infection orale à HPV :
 - Étude au Costa Rica : efficacité de 93,3% [62,5%-99,7%] pour la prévention des infections à HPV 16 et 18 (vaccin divalent)
Herrero R, & al PLoS ONE 2013;8(7):e68329
 - Essai clinique Brésil-USA : efficacité de 88% [2%-98%] contre les infections orales persistantes (vaccin quadrivalent)
Wilkin TJ, & al. Clin Infect Dis 2018;67(9):1339-46

Aspect médico-économique

- Pas d'évaluation spécifiquement française
- Des revirements surprenants (JCVI/UK) :
 - Juillet 2017 : l'extension de la vaccination HPV aux adolescents garçons n'est pas coût efficace
 - Juillet 2018 (après consultation publique) :
 - En ramenant le taux d'actualisation de 3,5% (consensus international) à 1,5%, la vaccination indépendante du genre peut être coût efficace pour un prix raisonnable du vaccin
 - Comparée à une stratégie **d'absence de vaccination**, la vaccination indépendante du genre présente une forte probabilité d'être coût efficace
- De nouvelles évaluations médico-économiques (Allemagne, Belgique)

Médico-économique : un argumentaire fragile

- Toutes les études confirment que la stratégie la plus efficace est d'augmenter la couverture vaccinale des filles
- Dans plusieurs modèles, la vaccination des garçons peut être jugée coût efficace
 - En intégrant une protection contre des pathologies non ciblées par l'AMM
 - En estimant que la vaccination procure une protection à vie
- Une couverture vaccinale faible chez les filles rend la vaccination des garçons plus coût efficace (*cf Wallonie versus Flandre*)

Les enjeux éthiques : équité de genre

- La vaccination exclusive des filles est stigmatisante et leur fait porter l'exclusive responsabilité de la transmission de l'HPV
- La vaccination des garçons permet une répartition égalitaire de la responsabilité des individus des 2 sexes pour réduire le fardeau de la maladie HPV
- Les hommes représentent 25% du fardeau HPV. Vacciner les garçons permet de les protéger directement, la protection indirecte (par la vaccination des filles) n'étant acquise qu'en cas de couverture vaccinale élevée
- Vacciner garçons et filles sous réserve d'une CV élevée permet d'obtenir plus rapidement un niveau de protection qui profitera aux filles, y compris non vaccinées

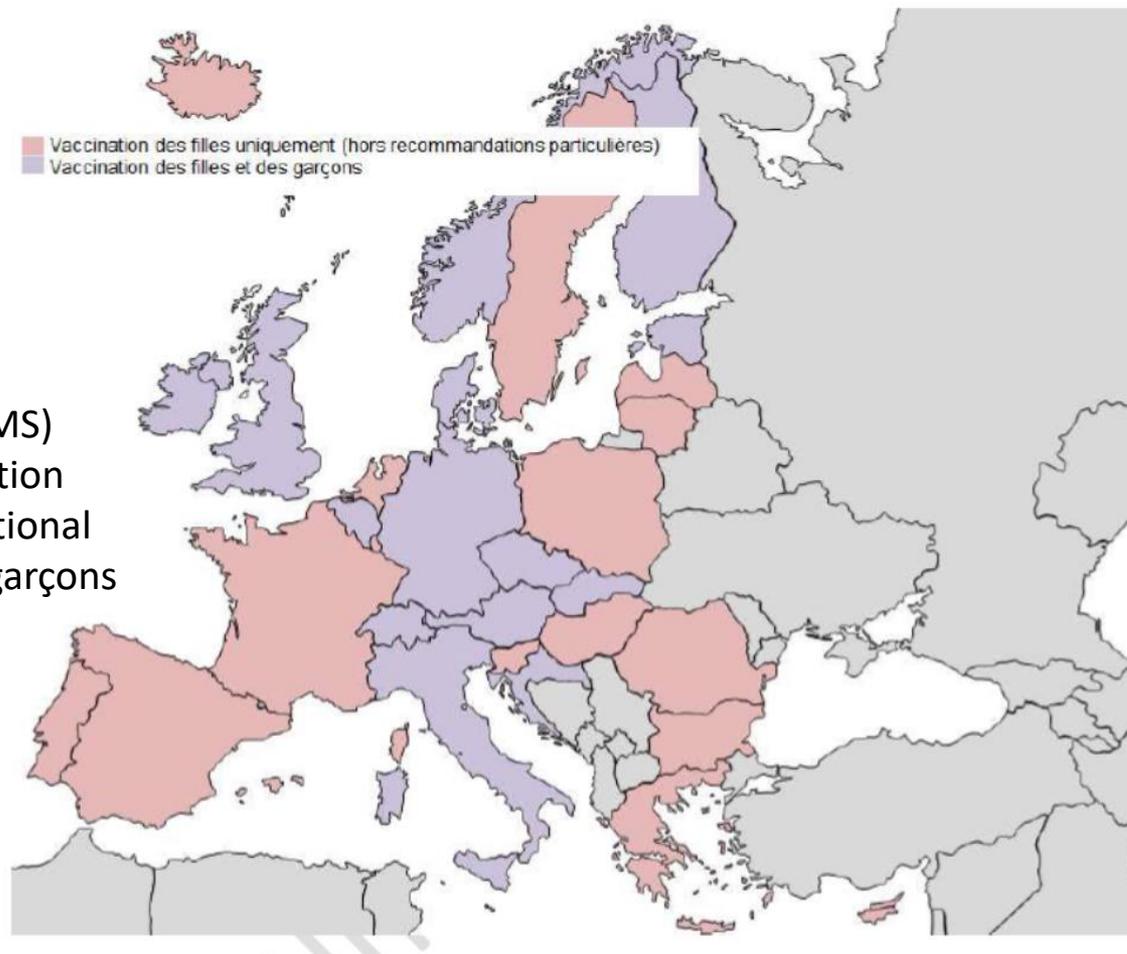
Les enjeux éthiques : la protection des HSH

- Ne bénéficient pas de la protection indirecte de la vaccination des filles
- Mais sont difficiles à atteindre avant d'être infectés : les préférences sexuelles ne sont pas révélées à l'âge où la vaccination est la plus efficace
- Couvertures vaccinales actuelles de 15%
 - 18% à 18 ans
 - 13% à 28 ans
 - 53% ne connaissent pas leur statut vaccinal
- Le système de prise en charge nécessite la révélation de son orientation sexuelle : non respect de la vie privée et risque de stigmatisation
- Une vaccination HPV généralisée instaurée avant l'adolescence aurait donc l'avantage de permettre de protéger les individus des deux sexes, y compris les HSH ou futurs HSH, avant qu'ils n'aient débuté leur sexualité

Au total ...

- La recommandation de vacciner les garçons
 - Fragile sur le plan scientifique
 - Discutable sur le plan médico économique
- Le poids des sciences humaines et sociales (équité de genre, protection des HSH) est majeur
 - Ce qui peut parfaitement se justifier
 - Mais qu'il faut assumer (notamment vis-à-vis des opposants « idéologiques » à cette vaccination)
- En outre, les programmes de vaccination ciblée fonctionnent moins bien que la vaccination universelle (cf rubéole)

Recommandations vaccinales HPV en Europe



**Après les USA, l'Australie
et le Canada**

Actuellement dans le monde (OMS)
147 pays ont introduit la vaccination
des filles dans leur calendrier national
47 l'ont également fait pour les garçons

Recommandations actuelles calendrier vaccinal 2022

- La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles et pour tous les garçons âgés de 11 à 14 ans révolus
- Co administration possible : dTcaP, HBs, MenC
- Rattrapage 15-19 ans révolus dans les 2 sexes
- Recommandation garçons prise en compte depuis le 1er janvier 2021
- Toute vaccination doit être initiée avec Gardasil 9. Vaccins non interchangeables (poursuivre avec le même vaccin)
- HSH : vaccination jusqu'à 26 ans
- Immunodéprimés : idem population générale. Possible à partir de 9 ans (futurs transplantés)

VACCINATION

Couverture vaccinale HPV

Régions	1 dose à 15 ans			2 doses à 16 ans (schéma complet)		
	Cohorte 2005 (%)	Cohorte 2006 (%)	Gain de CV 2005-2006 (points)	Cohorte 2004 (%)	Cohorte 2005 (%)	Gain de CV 2003-2004 (points)
France entière	40,7	45,8	5,2	32,7	37,4	4,7

La priorité doit être d'augmenter la couverture vaccinale chez les filles

- Comparé à la situation actuelle, une CV de 85% permettrait d'éviter par cohorte annuelle de filles de 14 ans (*Rousseau S, & al BEH 2019; 23-23:457- 65*) :
 - 2 546 conisations
 - 2 347 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées
 - 377 CCU
 - 139 décès par CCU
- L'obtention d'une CV acceptable nécessite la mise en place d'un véritable programme de vaccination et la mobilisation de tous les acteurs. La récente décision du gouvernement de la mise en place d'une vaccination dans les collèges en classe de 5ème représente un progrès décisif.

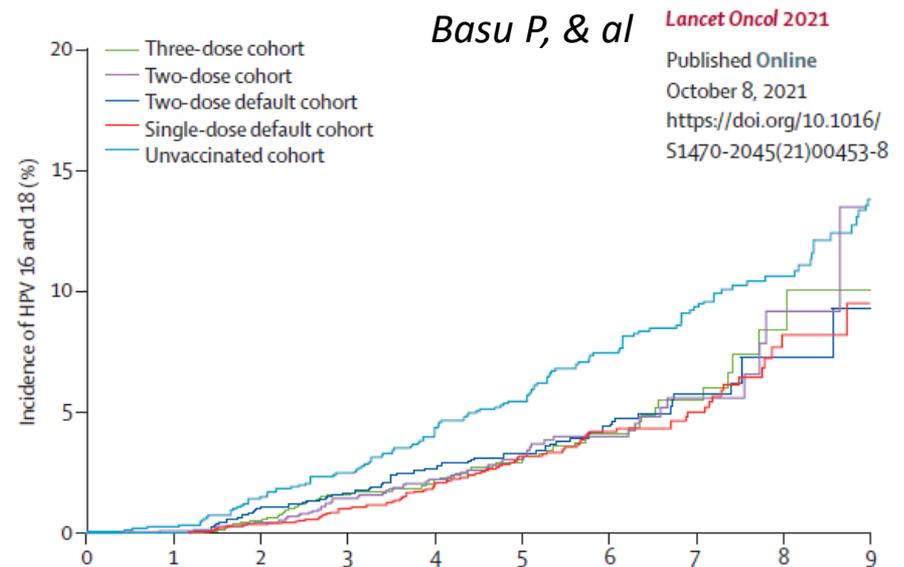
Des enjeux différents selon les pays

- Dans les pays industrialisés
 - La vaccination HPV est recommandée de manière quasi universelle
 - Le vaccin HPV 9 est privilégié
 - La vaccination des garçons se développe
 - Les schémas peuvent varier (âge de début, importance du rattrapage : le vaccin a une AMM jusqu'à 45 ans mais non coût efficace dans les âges avancés)
 - La couverture vaccinale est fortement influencée par les modalités d'organisation de la vaccination : les meilleurs résultats sont obtenus dans les pays qui vaccinent à l'école
- Dans les pays en développement
 - La vaccination HPV représente un enjeu majeur mais pose un problème de financement
 - La priorité est la prévention du cancer du col
 - L'OMS recommande sans distinction tous les vaccins homologués, y compris le divalent, très actif sur HPV 16 et 18 mais qui procure également une immunité croisée contre les HPV31/33/45 (et moindre contre les HPV 35/58)

Un schéma vaccinal à 1 dose ?

- Une première étude au Costa Rica (Kreimer AR & al. Lancet Oncol 2015; 16: 775-86) :
 - Vaccin divalent Cervarix
 - Prévention de l'infection incidente à HPV16- 18 :
 - 3 doses 77,0 % (74,7; 77,1)
 - 2 doses: 76,0% (62,0; 85,3)
 - 1 dose: 85,7% (70n7; 93,7)
- Le JCVI (UK) a récemment recommandé la mise en place d'un schéma à 1 dose
- L'OMS estime qu'un schéma à 1 dose peut être utilisé chez les filles de 9 à 20 ans

Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study



EV protection de l'infection persistante à HPV 16-18

- Recul 9 ans :
- 1 dose: 95,4% (85,0; 99,9)
 - 2 doses: 93,1% (77,3; 99,8)
 - 3 doses: 93,3% (77,5; 99,7)

En conclusion

- Vaccin HPV : probablement un des vaccins les plus efficaces existants
- 2^{ème} vaccin protégeant contre le cancer (après l'hépatite B)
- Durée de protection non encore connue mais probablement très longue
- La plupart des EI qui lui ont été attribués étaient des « fake news »
- Difficulté d'obtention de CV élevées dans certains pays industrialisés :
 - Âge de la vaccination (adolescents)
 - Lien avec la sexualité
 - Problèmes d'organisation de la vaccination
- Enjeu majeur dans les pays en développement mais problème de financement
- Un schéma simplifié à 1 dose pourrait aider...

Référence utile: Human papillomavirus vaccines: WHO position paper 2022. Relevé épidémiologique
Hebdomadaire 16/12/22

<file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/WER9750-eng-fre.pdf>