

# GENESIS

## Nouveautés sur la vaccination HPV en France

En 2012, 3 028 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus ont été enregistrés en France, ainsi que 1 102 décès<sup>(1)</sup>. Le dépistage du cancer du col de l'utérus est à l'origine de la réalisation de plus de 6 millions de frottis cervico-utérins chaque année en France. Ces frottis anormaux peuvent conduire à des diagnostics et des prises en charge plus ou moins lourds chez des femmes souvent jeunes. En France, on estime qu'environ 40 000 diagnostics de lésions cervicales<sup>(2)</sup> conduiront à la réalisation d'environ 25 000 conisations qui ne sont malheureusement pas sans d'éventuelles conséquences obstétricales<sup>(3)</sup>.

L'efficacité largement démontrée des vaccins HPV : bivalent (Cervarix<sup>®</sup>) et quadrivalent (Gardasil<sup>®</sup>) permet depuis 2007 de proposer une prévention primaire par la vaccination associée à la prévention secondaire par le dépistage.

### Une couverture à la baisse

Cette vaccination a été intégrée au calendrier vaccinal français en 2007, avec une vaccination des jeunes filles de 14 ans, et en rattrapage, celle des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas débuté leur vie sexuelle depuis plus d'un an.

On sait que la bonne efficacité en population d'un vaccin est directement proportionnelle à sa bonne couverture vaccinale. Le constat d'une couverture vaccinale faible (estimé à environ 30% en 3 doses chez les 15-17 ans à fin 2011) et en recul, a conduit les autorités de santé, début 2013, à abaisser l'âge de la population cible, qui concerne désormais les jeunes filles de 11 à 14 ans, permettant de profiter ainsi du rendez-vous vaccinal existant à 11-13 ans auprès des pédiatres et des généralistes, pour le rappel diphtérie-tétanos- polio-coqueluche. Le rattrapage de 15 à 19 ans révolus est aussi facilité car il ne prend plus en compte l'âge de début de l'activité sexuelle<sup>(4)</sup>. En 2014, la simplification du schéma vaccinal chez les plus jeunes (deux doses à 6 mois d'intervalle pour les 11-13 ans avec le vaccin quadrivalent, ou pour les 11-14 ans avec le vaccin bivalent) devait aussi faciliter l'implémentation de cette vaccination<sup>(5)</sup>.

Malheureusement le trop faible niveau de couverture vaccinale en France s'est maintenu, voire aggravé, puisque fin 2013, une jeune fille de 16 ans sur cinq avait reçu un schéma vaccinal HPV complet, et que moins d'une jeune fille de 15 ans sur cinq avait initié un schéma vaccinal<sup>(6)</sup>. Ce constat d'échec tient essentiellement à une défiance du grand public liée à la crainte d'effets secondaires, suite aux médiatisations répétées voire martelées d'événements indésirables imputés sans preuve aux vaccins.

### Un profil de tolérance largement documenté et pourtant dénié !

Le profil de tolérance des vaccins HPV a été établi il y a déjà plus de 10 ans, à la suite d'études cliniques de grande envergure ayant inclus plusieurs dizaines de milliers de sujets dans le monde entier. Ces études ont permis d'accumuler des données solides d'efficacité et de tolérance à l'origine de l'obtention des AMM des vaccins HPV. Certains des sujets inclus dans ces études cliniques continuent d'être suivis pour continuer à documenter l'innocuité et l'efficacité des vaccins HPV à long terme. Nous bénéficions à présent de données en population issues de millions de personnes vaccinées dans le monde. A ce jour, les données de sécurité nationales et internationales, à la fois de surveillance passive (pharmacovigilance) et de surveillance active, en particulier celle des maladies auto-immunes (MAI) (études menées en coordination avec les autorités de santé et les agences réglementaires), confirment le bon profil de tolérance des vaccins HPV, avec plus de 175 millions de doses distribuées dans le monde<sup>(7, 8)</sup>. Dès l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM) des vaccins HPV, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont mis en place un plan de gestion des risques pour continuer à documenter l'innocuité de ces vaccinations. Compte-tenu du fait que les maladies auto-immunes (MAI) peuvent se révéler à l'âge où la vaccination est recommandée, un des motifs de la surveillance renforcée était justement ce risque potentiel

de maladies auto-immunes. Des études de surveillance active ont donc été menées spécifiquement, comparant l'incidence de survenue des MAI chez les vaccinées par rapport aux non vaccinées : aucune n'a permis de retenir l'existence d'un lien de causalité entre la vaccination HPV et les MAI. Par exemple, l'étude de cohorte réalisée par l'ANSM via le système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) a inclus environ 1,8 millions de jeunes filles âgées de 11 à 15 ans, dont 34% avaient reçu au moins une délivrance d'un vaccin HPV. L'analyse intermédiaire des résultats (novembre 2011) a montré que les taux d'incidence des MAI observés chez les vaccinées par Gardasil® ou Cervarix® ne sont pas significativement différents de ceux observés chez les non vaccinées (11). Citons aussi l'étude de cohorte menée chez toutes les filles âgées de 10 à 17 ans du Danemark et de Suède entre le 1er octobre 2006 et le 31 décembre 2010, à partir des bases de données médicales de ces deux pays, par leurs instituts de santé publique (12). Les taux de 29 événements dont 23 MAI, 5 maladies neurologiques et la maladie thrombo-embolique veineuse ont été comparés entre les jeunes filles vaccinées ou non vaccinées par Gardasil®. Au total, près d'1 million de jeunes filles, dont 30% étaient vaccinées, ont été incluses. L'analyse de cette large cohorte de jeunes filles n'a relevé aucune association entre la vaccination par Gardasil® et le risque d'apparition de maladies auto-immunes, neurologiques et thrombo-embolique (11).



Récemment, une étude scandinave de grande ampleur publiée dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) confirme une fois de plus que la vaccination par Gardasil® n'est pas associée à un risque accru de sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes. Il s'agit de la première étude qui évalue distinctement le risque de sclérose en plaques et celui d'autres maladies démyélinisantes. Cette étude a inclus près de 4 millions de danoises et suédoises, âgées de 10 à 44 ans, suivies entre 2006 et 2013 grâce à des registres nationaux permettant de renseigner de façon exhaustive la vaccination par Gardasil® et un diagnostic de sclérose en plaques ou autres maladies démyélinisantes.

Parmi ces femmes, 790 000 avaient bénéficié d'une vaccination par Gardasil®. Les résultats de cette étude ne montrent aucune augmentation du risque de sclérose en plaques (risque relatif ajusté de 0,90 [95% IC : 0,70-1,15]) ni d'autres maladies démyélinisantes (risque relatif ajusté de 1,00 [95% IC : 0,80-1,26]) associée à la vaccination par Gardasil®.

## La France très en retard face à l'Europe

La France connaît un important retard concernant la vaccination contre les papillomavirus (HPV) par rapport à ses voisins européens. La couverture vaccinale des jeunes filles de 16 ans ne dépasse pas en effet aujourd'hui les 20% alors qu'elle atteint jusqu'à 80% au Danemark, au Portugal ou en Grande-Bretagne. Les rumeurs, parfois nourries par certains professionnels, autour de la dangerosité ou l'efficacité insuffisante des vaccins HPV sont responsables en grande partie de cette situation devenue exceptionnelle en Europe. Dans les pays où la vaccination HPV est largement implémentée (avec des couvertures vaccinales supérieures à 70%), un impact est déjà visible avec une réduction significative des maladies associées aux HPV ciblés par la vaccination. Plusieurs études démontrent cette efficacité en vie réelle de la vaccination HPV que ce soit en prévention des verrues génitales ou même des lésions cervicales précancéreuses (CIN 2/3). Les premiers impacts mesurables ont été observés en Australie suite à l'implémentation en 2009 d'un programme de vaccination gratuite par Gardasil® en milieu scolaire au niveau national. L'atteinte de couvertures vaccinales supérieures à 80% dans les cohortes ciblées par la vaccination a permis de mettre en évidence une réduction de l'incidence des verrues génitales qui sont les premières lésions à apparaître après l'infection. Dans des études observationnelles de type «avant-après», on a observé 59% de réduction de l'incidence des verrues génitales chez les résidentes australiennes âgées de moins de 26 ans éligibles à la vaccination, seulement 2 ans après le début du programme vaccinal (12); 5 ans après, la réduction était de 93% chez les jeunes australiennes de moins de 21 ans (toutes éligibles à la vaccination) (13).

Concernant les lésions cervicales précancéreuses (CIN 2/3), les données de la première étude australienne (14) de type «avant-après» ont été confirmées par deux autres études d'efficacité en vie réelle, réalisées dans l'état du Queensland (15) et du Victoria (16) comparant les taux d'efficacité en vie réelle (comparant l'incidence des CIN 2/3 chez les vaccinées versus les non vaccinées), et permettant d'attribuer cette réduction de l'incidence des CIN 2/3 à la vaccination HPV. Une réduction significative de près de 50% des CIN 2/3 dues à tous types d'HPV a été observée dans ces études (15, 16).

Au Danemark, une diminution significative de l'incidence des verrues génitales a également été observée chez les jeunes femmes et notamment une quasi disparition chez celles âgées de 16 à 17 ans (17). Une information obtenue pour chaque sujet a permis d'attribuer cette réduction à la vaccination HPV (18). Une autre étude d'efficacité en vie réelle, comparant les jeunes filles vaccinées aux non vaccinées, a montré également une diminution significative des CIN2/3 dues à tous types d'HPV chez les vaccinées de certaines tranches d'âge (73% chez les jeunes filles nées en 1993-1994) (19).

## Du nouveau pour les vaccins HPV

1- Une nouvelle indication a été obtenue en 2014 pour le vaccin Gardasil® en ce qui concerne la prévention du cancer anal. L'efficacité préventive de Gardasil® chez les hommes a été évaluée dans une étude contrôlée contre plus de 4 000 hommes qui ont été inclus et vaccinés sans dépistage préalable d'infection à HPV (20). L'efficacité en prévention des infections persistantes anales a été évaluée dans un sous-groupe de 598 hommes (Gardasil® = 299 ; placebo = 299), qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (l'infection à HIV était un critère d'exclusion) (21). Les néoplasies anales intra-épithéliales (AIN) de grade 2/3 (dysplasie modérée à sévère) ont été utilisées dans les essais cliniques comme marqueur de substitution du cancer anal de la même manière que les CIN 2/3 ont été utilisées comme marqueur de substitution comme pour le cancer du col de l'utérus. L'efficacité en prévention des AIN 2/3 associées aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 74,9% (IC à 95% : 8,8- 95,4; 3/194 versus 13/208) et de 86,6% (IC à 95% : 0,0- 99,7; 1/194 versus 8/208) en prévention des AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18. Ces données ainsi que l'ensemble des données de tolérance et de suivi à long terme ont conduit l'EMA à attribuer en 2014 à Gardasil®, une indication en prévention des lésions anales précancéreuses et du cancer anal dus à certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV) (22).

2- Un nouveau vaccin HPV nonavalent est actuellement en cours d'enregistrement auprès de l'EMA. Ce vaccin inclut les 4 types d'HPV (6/11/16/18) du vaccin quadrivalent avec 5 types d'HPV oncogènes additionnels (31/33/45/52/58). Les premiers résultats d'efficacité de ce nouveau vaccin ont récemment été publiés dans le New England Journal of Medicine. Cette étude pivot (étude randomisée contrôlée et menée en double aveugle) évalue l'efficacité du vaccin nonavalent comparée à celle du quadrivalent et inclue 14 204 femmes âgées de 16 à 26 ans. Dans la population per protocole (femmes séronégatives à J1, PCR-négatives à J1 et au mois 7 pour les types d'HPV concernés, ayant reçu 3 doses à 0, 2 et 6 mois, sans violation de protocole) l'efficacité du vaccin nonavalent en prévention des lésions de haut grade cervicales, vulvaires et vaginales associées aux types d'HPV 31/33/45/52/58 était de 96,7% [IC 95% : 80,9-99,8]. Les réponses immunitaires anti-HPV 6/11/16/18 générées par le vaccin nonavalent étaient non-inférieures à celles générées par Gardasil® et les données de tolérance étaient bonnes dans l'ensemble. Ce nouveau vaccin HPV pourrait ainsi

prévenir jusqu'à 90% des cancers du col de l'utérus et 70 à 85% des lésions cervicales précancéreuses (23). La FDA (Food and Drug Administration) a autorisé la mise sur le marché du vaccin nonavalent aux États-Unis en décembre 2014.

## Conclusion

Face au retard accumulé en France concernant la prévention du cancer du col de l'utérus, le gouvernement français a réagi et prévoit de généraliser le dépistage systématique du cancer du col et d'étendre la vaccination HPV en France (plan cancer 2014-2019) avec notamment l'objectif de doubler la couverture vaccinale HPV des jeunes filles en 5 ans (24). L'objectif est de tenter de lever le frein concernant les craintes des effets secondaires des vaccins HPV et d'augmenter l'acceptabilité de cette vaccination en France. Le plan souhaite une plus grande communication vers les jeunes filles et les parents en ce qui concerne l'enjeu de la vaccination HPV et son rapport bénéfices/risques afin d'augmenter la couverture vaccinale garante de la diminution de l'incidence des maladies associées aux HPV. Il est de la responsabilité du corps médical et notamment des gynécologues d'obtenir une couverture vaccinale la plus large possible des jeunes françaises dès l'âge de 11 ans en s'appuyant sur l'ensemble des données rassurantes et encourageantes accumulées permettant de restaurer une pleine confiance quant aux bénéfices de cette vaccination.

**Hélène Borne** - Paris

## RÉFÉRENCES

1. Rapport INCA 2014 : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/825-les-cancers-en-france-en-2014-lessentiel-des-faits-et-chiffres>
2. Bergeron C et al. . Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. *BEH* 1/9 janvier 2007
3. Baldauf JJ et al . Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2013;42:534-40
4. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. 28 septembre 2012. [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)
5. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
6. Invs échantillon EGB
7. ANSM. Commission Nationale de Pharmacovigilance – Compte-rendu de la réunion du mardi 22 novembre 2011 : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf)
8. Human papillomavirus vaccines safety (HPV). WHO position paper. 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(7):53-60
9. Scheller NM et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA.* 2015 Jan
10. Etude de cohorte réalisée par l'ANSM sur les données du SNIIRAM–Résultats intermédiaires au 10 novembre 2011 : [http://ansm.sante.fr/content/download/37341/490679/version/1/file/Vaccins-HPV\\_Etude+de+cohorte+\\_20111110.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/37341/490679/version/1/file/Vaccins-HPV_Etude+de+cohorte+_20111110.pdf)
11. Donovan B et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 39-44.
12. Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032
13. Brotherton JML et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *The Lancet* 2011; 377:2085-92
14. Crowe E et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014;348:g1458 doi: 10.1136/bmj.g1458
15. Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities : a data linkage study. *BMC Medicine* 2013;11,227:1-12

16. Baandrup L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccinationprogram. *Sex Transm Dis.* 2013;40:130–135
17. Blomberg et al . Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus : nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* 2013
18. Baldur-Felskov B et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *J Natl Cancer Inst* 2014.
19. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):401–11.
20. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1576–85.
21. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Gardasil
22. Castellsagué X et al. Potential impact of a nine-valent vaccine on human papillomavirus (hpv) related cervical disease in women aged 16-45 years of age, by region. 29th International Papillomavirus Conference and Clinical & Public Health Workshops 2014. PH.PP06.06
23. Joura, E et al. Efficacy and immunogenicity of a novel 9-valent hpv I1 virus-like particle vaccine in 16-26 year old women.
24. Plan cancer 2014-2019. [www.e-cancer.fr/le-plan-cancer](http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer)

Article paru dans le Genesis N°183 (mars/avril 2015)