

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2007
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2007*

Vaccination HPV : quels sont les résultats cliniques à ce jour ?

D. RIETHMULLER *, J.-L. BRUN **
(Besançon)

VACCINATION HPV : PRÉVENTION PRIMAIRE DU CANCER DU COL ; PROPHYLAXIE VRAIE

Les vaccins prophylactiques ont été conçus grâce à la découverte de la propriété d'auto-assemblage en grande quantité de la protéine majeure de capsid L1 du virus HPV dans différents systèmes eucaryotes [1]. Cette propriété permet la formation de pseudo-particules virales VLP (*virus-like-particles*). Les VLP ont la même morphologie que celle des virions, mais ne contiennent pas de génome viral. Elles ne présentent donc aucun risque infectieux ou oncogène. Les vaccins à base de VLP sont produits par l'insertion du gène L1 (gène indemne de séquence oncogène) dans des cellules d'insectes (infectées par des baculovirus) ou dans des levures (*saccharomyces cerevisiae*). L'injection des VLP chez l'homme permet la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1 [2]. Ces anticorps vont transuder à travers les muqueuses génitales et être présents dans les sécrétions cervico-vaginales pour neutraliser le virus avant sa pénétration dans l'épithélium.

* Hôpital Saint Jacques - 25030 BESANÇON CEDEX

** Hôpital Pellegrin - 33076 BORDEAUX CEDEX

L'objectif vaccinal est d'assurer la meilleure prévention possible de l'infection par HPV. Les génotypes 16 et 18 ont été privilégiés, car ces deux HPV à haut risque sont responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus [3, 4].

Deux vaccins utilisant la technologie des VLP L1 sont actuellement parvenus à un stade de développement clinique suffisamment avancé pour autoriser leur mise sur le marché.

Le vaccin quadrivalent Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, West Point, Pennsylvanie) est une formulation au sel d'aluminium dirigée contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. Il protège également des condylomes acuminés puisque les génotypes 6 et 11 sont responsables de 90 % des verrues génitales [5]. Par ailleurs, certaines lésions intra-épithéliales de bas grade sont induites par ces génotypes à bas risque.

Le vaccin bivalent Cervarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgique/MedImmune, Gaithersburg, Maryland) est dirigé contre les HPV à haut risque 16 et 18. Ce vaccin utilise un adjuvant original, le ASO4 qui aurait la particularité de stabiliser les pseudo-particules virales au cours du stockage et d'induire un pic de titre d'anticorps avec de plus faibles doses d'antigènes. Par ailleurs, à concentration vaccinale égale, la réponse humorale induite par l'adjuvant serait plus importante et plus durable que la formulation au seul sel d'aluminium [6].

1. Efficacité et durée de protection chez les femmes indemnes d'infection HPV

Les excellents résultats de la vaccination monovalente HPV16 chez des jeunes femmes naïves sur la protection de l'infection virale et des lésions cervicales induites ont encouragé la recherche et le développement des vaccinations bi- et quadrivalentes [7-9]. Les résultats de ces deux vaccins ont d'abord été étudiés sur des populations de l'ordre du millier de femmes [10, 11]. Elles ont été ensuite suivies jusqu'à 5 ans, voire plus [12-14]. Des données sur l'efficacité et la tolérance ont été récemment publiées à partir de larges cohortes supérieures à 12 000 femmes, mais le recul est inférieur ou égal à 3 ans [15, 16].

Les 2 vaccins ont montré une efficacité supérieure à 90 % et significative par rapport au placebo avec un recul de 5 ans sur la prévention des infections persistantes (95 %) et des dysplasies cervicales (100 %) induites par les HPV visés par la vaccination.

Vaccin bivalent HPV 16, 18

Dans une étude randomisée, 1 113 femmes de 15 à 25 ans ont reçu 3 doses de vaccin ou un placebo par voie intramusculaire [10]. Le schéma d'administration était 0, 1 et 6 mois. À 27 mois, l'efficacité vaccinale était de 100 % (IC 95 % : 47-100 %) sur la prévention des infections persistantes à HPV 16 et 18 lorsque le protocole était respecté ($p = 0,007$) et de 95 % (IC 95 % : 64-99 %) en intention de traiter ($p < 0,001$). L'efficacité était de 93 % (IC 95 % : 70-98 %) sur les anomalies cytologiques induites par les HPV 16 et 18 ($p < 0,001$).

Les résultats de la vaccination bivalente de cette étude à 4,5 ans sont rapportés dans le tableau I [12]. Ils confirment l'efficacité vaccinale sur la prévention des infections persistantes à HPV 16 et 18 et des lésions intra-épithéliales \geq CIN1. L'extension du suivi de ces femmes à 5,5 ans a montré que l'efficacité était de 100 % (IC 95 % : 33-100 %) sur la prévention des lésions \geq CIN2 [14].

Tableau I : Résultats à long terme des premiers essais randomisés de vaccination prophylactique

Étude	Mao [9]	Harper [12]	Villa [13]
Types de VLP LI HPV	16	16, 18	6, 11, 16, 18
Adjuvant	Aluminium	ASO4	Aluminium
Laboratoire	MSD	GSK	MSD
Sites d'étude	USA	USA, CA, BR	USA, EU, BR
Patientes randomisées (n)	2 391	776	552
Protocole respecté (n)	1 505	694	241
Âge des patientes (ans)	16 – 23	15 – 25	16 – 23
Calendrier vaccinal (mois)	0 – 2 – 6	0 – 1 – 6	0 – 2 – 6
Durée du suivi (ans)	3,5	4,5	5
Infections persistantes aux HPV présents dans le vaccin • Vaccin / placebo (n) • Efficacité [% (IC 95%)] • p	7 / 111 94 (88–98) < 0,01	0 / 7 100 (34–100) 0,006	7 / 45 96 (83–100) non défini
Lésions cervicales viro-induites * • Vaccin / placebo (n) • Efficacité [% (IC 95%)] • p	0 / 12 100 (65–100) < 0,01	0 / 8 100 (42–100) 0,003	0 / 6 100 (12–100) non défini

Notes. VLP-HPV : particules pseudo-virales du papillomavirus; MSD : Merck / Sanofi Pasteur; GSK : GlaxoSmithKline; USA : Etats-Unis; CA : Canada; BR : Brésil; EU : Europe; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

* Les lésions cervicales viro-induites sont les dysplasies \geq CIN 2 pour le vaccin monovalent, les dysplasies \geq CIN 1 pour le bivalent et les condylomes et les dysplasies \geq CIN 1 pour le quadrivalent.

La plus grande série randomisée sur le vaccin bivalent concerne 18 644 femmes de 15 à 25 ans vaccinées par Cervarix® ou Havrix® (hépatite A) [15]. L'objectif principal était la prévention des lésions \geq CIN 2 liées aux HPV 16 ou 18 (seuls ou associés à d'autres génotypes) dans un sous-groupe de 15 626 femmes naïves. L'efficacité vaccinale était de 90 % (IC 97 % : 53-99 %) lorsque le protocole était respecté, avec un recul moyen de 15 ± 5 mois. Elle était de 100 % (IC 97 % : 74-100 %) sur la prévention des lésions \geq CIN2 exclusivement attribuées aux HPV 16 et 18.

Vaccin quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18

Dans une étude randomisée, 552 femmes âgées de 16 à 23 ans ont reçu 3 doses de vaccin ou un placebo par voie intra-musculaire [11]. Le schéma d'administration était 0, 2 et 6 mois. À 36 mois, l'efficacité vaccinale était respectivement de 90 % (IC 95 % : 71-97 %) pour les infections persistantes à HPV 6, 11, 16, 18 ($p < 0,001$) et de 100 % (IC 95 % : 16-100 %) pour les lésions cliniques ($p = 0,015$), qu'ils s'agissent de dysplasies cervicales ou des verrues génitales. L'efficacité dépendait peu du type viral : elle était de 100 % pour les HPV 6 et 11, de 86 % pour l'HPV 16 et de 89 % pour l'HPV 18.

Les résultats de la vaccination quadrivalente de cette étude à 5 ans sont rapportés dans le tableau I [13]. Ils confirment l'efficacité vaccinale sur la prévention des infections persistantes à HPV 6, 11, 16 et 18, des condylomes acuminés et des lésions \geq CIN1.

La plus grande série randomisée sur le vaccin quadrivalent concerne 12 167 femmes de 15 à 26 ans [16]. L'objectif principal était la prévention des lésions \geq CIN2 associées aux HPV 16 ou 18 dans un sous-groupe de 10 565 femmes naïves. L'efficacité vaccinale était de 98 % (IC 96 % : 86-100 %) lorsque le protocole était respecté, avec un recul moyen de 3 ans.

L'analyse combinée de ces différentes études incluant un total de 20 583 femmes va dans le même sens avec une efficacité de 99 % (IC 95 % : 93-100 %) sur la prévention des lésions \geq CIN2 liées aux HPV 16 ou 18 [17].

2. Immunogénicité

Les vaccins induisent une immunité humorale stable et durable, avec plus de 4 ans de recul. Elle est supérieure à celle obtenue après infection naturelle. Le maintien de l'immunité et de l'efficacité des vaccins au-delà de 5 ans doit être confirmé. La nécessité d'un rappel

ne peut être précisée à ce jour, mais une réponse anamnestic de qualité a été obtenue après une injection vaccinale quadrivalente 5 ans après primo vaccination.

Vaccin bivalent HPV 16, 18

Plus de 99 % des femmes de 15 à 25 ans s'immunisaient au décours des 2^e et 3^e injections [12, 18]. Au 7^e mois, les GMT (*geometric mean titer*) anti-HPV 16 et 18 des femmes vaccinées étaient respectivement 300 et 200 fois plus élevées que celles des femmes infectées du groupe témoin ayant éliminé spontanément ces virus [15]. Au décours de ce pic immunitaire survenait une phase en plateau avec un maintien de cette immunité humorale au-delà de 4 ans [12]. Par ailleurs, les titres obtenus après vaccination restaient élevés chez les femmes de plus de 25 ans, laissant présager une extension de la prévention à des tranches d'âge supérieures [18].

Vaccin quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18

Les GMT anti-HPV 6, 11, 16 et 18 au bout de 2 mois étaient 12 à 26 fois plus élevées qu'avant vaccination. Au 7^e mois, les GMT anti-HPV 16 et 18 des femmes vaccinées étaient respectivement 350 et 150 fois plus élevées que celles des femmes séronégatives du groupe placebo [13]. Au décours de ce pic immunitaire, les GMT anti-HPV 16 et 18 diminuaient sensiblement pour atteindre une phase en plateau stable entre 3 et 5 ans [13]. Par ailleurs, les titres obtenus après vaccination étaient significativement plus élevés chez les adolescentes que chez les femmes adultes, laissant présager une prévention efficace dès le plus jeune âge [19]. Enfin, la pratique d'une injection de rappel à 5 ans permet d'obtenir des GMT supérieures à celles observées au 7^e mois [20].

3. Tolérance

Vaccin bivalent HPV 16, 18

La fréquence des effets indésirables sur le site d'injection (douleur, érythème, tuméfaction cutanée) était de 94 % dans le groupe vaccin et de 88 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) [10, 12]. Les effets systémiques rapportés étaient essentiellement des céphalées, une asthénie et troubles digestifs. Dans les premières études, leur fréquence était identique dans les 2 groupes : 86 %.

Vaccin quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18

La fréquence des effets indésirables sur le site d'injection était de 86 % dans le groupe vaccin et de 77 % dans le groupe placebo [11]. La plupart des effets locaux rapportés étaient une douleur, un érythème ou une tuméfaction cutanée, d'intensité volontiers sévère chez les femmes ayant reçu le vaccin. Les effets systémiques rapportés étaient surtout de la fièvre, des céphalées et des nausées. Dans les premières études, leur fréquence était identique dans les 2 groupes : 69 %.

La réaction locale au point d'injection était significativement augmentée dans le groupe vaccination HPV par rapport au groupe témoin. La réaction générale tendait à être plus forte chez les femmes vaccinées que chez les témoins. Seules 0,2 % des femmes incluses initialement ont décidé de ne plus participer à la suite de l'étude en raison d'un effet secondaire. Le taux d'effets indésirables graves attribués à la vaccination était inférieur ou égal à 0,1 % et aucune différence significative n'a été observée entre vaccin et témoin. Aucun décès attribué au protocole n'a été recensé [15, 16].

Les femmes éligibles avaient un test de grossesse négatif à l'inclusion. Mais certaines sont devenues enceintes dans les mois qui ont suivi. Les anomalies obstétricales et pédiatriques ont été évaluées selon la date de survenue de la grossesse par rapport à la première injection de vaccin quadrivalent. Aucune différence significative n'a été observée entre vaccin et témoin. Aucune des malformations congénitales recensées n'a été jugée attribuable aux vaccins. Cependant, par mesure de précaution, en cas de grossesse débutante pendant la vaccination, les injections seront suspendues puis reprises en post-partum [15, 16].

4. Protection croisée

Une extension possible de l'immunogénicité et surtout de l'efficacité des vaccins vers les autres HPV à haut risque doit être recherchée. En effet, les HPV 31, 33, 35, 52 et 58 sont phylogénétiquement proches d'HPV 16 (classe 9), alors que les HPV 39, 45 et 59 sont phylogénétiquement proches d'HPV 18 (classe 7). L'homologie de leur protéine L1 est supérieure à 80 %. Les génotypes 31 et 45 sont responsables de près de 10 % des cancers du col de l'utérus [3, 4].

Vaccin bivalent HPV 16, 18

Ce vaccin dirigé contre HPV 16 et 18 a montré qu'il prévenait aussi les infections à HPV 45 avec une efficacité de 94 % (IC 95 % : 63-100 %) et les infections à HPV 31 avec une efficacité de 55 % (IC 95 % : 12-78 %). En revanche, il ne modifiait pas significativement l'incidence des infections à HPV 33, 52 ou 58 par rapport au placebo.

Ces résultats ont été confirmés dans la grande étude de cohorte évaluant l'incidence des infections persistantes à 6 mois induites par HPV 45 (efficacité vaccinale 60 %, IC 98 % : 3-85 %, $p = 0,016$), HPV 31 (36 % ; IC 98 % : 1-60 %, $p = 0,017$) et même HPV 52 (32 % ; IC 98 % : 4-52 %, $p = 0,009$) [15]. Le vaccin reste également efficace sur la prévention des infections persistantes à 12 mois induites par tout type d'HPV à haut risque (36 % ; IC 98 % : 1-60 %, $p = 0,017$). L'efficacité du vaccin sur la prévention des dysplasies cervicales induites par ces HPV non 16, non 18 n'a pas été encore démontrée.

Vaccin quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18

La capacité des anticorps sériques produits par 10 femmes vaccinées à neutraliser une infection contre HPV 31, 45, 52 et 58 a été évaluée [21]. Ces anticorps ont réagi et se sont liés de façon croisée avec les VLP de type 31, 45, 52 et 58, apparentés aux types présents dans le vaccin. In vitro, le sérum de chacune des 10 femmes vaccinées a neutralisé les pseudovirions HPV 16 et 18. Le sérum de 8 femmes sur 10 a neutralisé les pseudovirions HPV 31 et celui de 6 femmes sur 10 les pseudovirions HPV 45.

Des données sur la prévention des infections persistantes liées aux HPV non 16, non 18 ne sont pas à ce jour disponibles. Toutefois, dans la population en intention de traiter (incluant des femmes non naïves, ADN positives et/ou séropositives) issue de l'analyse combinée des essais randomisés, l'efficacité vaccinale n'était que de 18 % (IC 95 % : 7-29 %) sur les CIN 2 et 3 induites par tout type d'HPV à haut risque [17].

5. Vaccination selon l'âge ou un antécédent d'infection à HPV

Influence de l'âge

L'immunogénicité et la tolérance du vaccin quadrivalent dans les jeunes tranches d'âge (10 à 15 ans) ont été comparées à celles des femmes de 16 à 23 ans [22]. Quel que soit l'âge, une séroconversion était obtenue dans tous les cas un mois après la 3^e injection de vaccin.

Les GMT anti-HPV 6, 11, 16 ou 18 étaient 1,7 à 2 fois plus élevés chez les jeunes filles de 10 à 15 ans que chez les jeunes femmes de 16 à 23 ans. La douleur et l'érythème cutané étaient significativement moins fréquents chez les filles de 10 à 15 ans que chez les femmes de 16 à 23 ans. En revanche, la fièvre post-vaccinale $> 37,8^{\circ}\text{C}$ était significativement plus fréquente chez les 10 – 15 ans (13 %) que chez les 16 – 23 ans (7 %).

L'immunogénicité et la tolérance du vaccin bivalent dans les tranches d'âge élevées (26 à 55 ans) ont été comparées à celles des femmes de 15 à 25 ans [18]. Quel que soit l'âge, une séroconversion était obtenue dans tous les cas au décours de la 2^e injection de vaccin. Au 7^e mois, les GMT anti-HPV 16 et 18 étaient 2 fois moins élevés chez les femmes de 26 à 45 ans et 3 fois moins élevés chez les femmes de 46 à 55 ans que chez les jeunes femmes de 15 à 25 ans. Toutefois, dans ces tranches d'âge élevées, les concentrations d'anticorps étaient au moins 10 fois supérieures à celles des femmes ayant développé une immunité naturelle. La tolérance vaccinale était identique dans les trois groupes avec un taux plus faible d'effets secondaires locaux chez les femmes de 46 à 55 ans (69 %) que chez celles de 26 à 45 ans (82 %) et 15 à 25 ans (86 %).

Influence d'un antécédent d'infection à HPV

Parmi les 18 644 femmes incluses dans la grande étude de cohorte de vaccination bivalente, 81 % et 87 % étaient naïves d'infection HPV 16 et 18 respectivement [15]. Les taux d'anomalies cytologiques étaient de 9 % pour les ASC-US et les lésions de bas grade et de 0,5 % pour les lésions de haut grade. Les données concernant l'efficacité du vaccin bivalent chez les femmes ayant eu un contact avec ces HPV ne sont pas disponibles dans cette étude. Cependant, parmi celles qui ont participé au premier protocole de vaccination bivalente, 1 259 femmes positives en HC2 ont été vaccinées par Cervarix[®] ou Havrix[®] [23]. Dans la sous-population des femmes dont le génotypage initial était positif pour HPV 16 ou 18, le taux de disparition des HPV 16 et 18 était de 36 % dans le groupe des femmes vaccinées et de 32 % dans le groupe placebo à 6 mois ($p = 0,44$). La clairance virale atteignait 53 % et 55 % à 12 mois, respectivement ($p = 0,82$). Dans la sous-population des femmes infectées par les autres types d'HPV, qu'ils soient à haut risque ou non, la négativation du test HC2 (Hybrid Capture 2[®]) n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

Les 20 583 femmes issues de l'analyse combinée des essais randomisés de la vaccination quadrivalente ont été séparées en trois groupes :

- protocole respecté (vaccination complète, sérologie et PCR négatives le 1^{er} jour et le 7^e mois) ;
- protocole respecté sans restriction (vaccination complète ou incomplète, sérologie et PCR négatives le 1^{er} jour pouvant devenir positives avant le 7^e mois) ;
- et en intention de traiter (toutes les femmes y compris celles ayant une sérologie ou une PCR positive à l'inclusion) [17].

Le vaccin quadrivalent était efficace pour prévenir les lésions \geq CIN2 induites par HPV 16 ou 18 lorsque le protocole était respecté avec ou sans restriction : 99 % (IC 95 % : 93-100 %) et 98 % (IC 95 % : 93-100 %) respectivement. L'efficacité n'était que de 44 % (IC 95 % : 31-55 %) en intention de traiter pour HPV 16 et 18, et de 18 % (IC 95 % : 7-29 %) pour tout type d'HPV. Les femmes séropositives ou PCR positives à l'inclusion ont été extraites de cette cohorte pour une analyse spécifique [16]. Les résultats sont rapportés dans le tableau II. Le vaccin n'avait pas d'influence chez les femmes positives en PCR, alors qu'il restait efficace chez les femmes séropositives et négatives en PCR. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison des faibles effectifs et de la largeur des intervalles de confiance.

Tableau II : Efficacité de la vaccination quadrivalente sur les CIN 2/3 et les adénocarcinomes in situ induits par HPV 16 ou 18 selon le statut sérologique et viral (ADN HPV 16 ou 18) à l'inclusion [16]

Statut des femmes à l'inclusion	Vaccin (n = 6 087) CIN \geq 2 (%)	Placebo (n = 6 080) CIN \geq 2 (%)	Réduction des CIN \geq 2 % (IC 95 %)
Séronégative et PCR négative	1 / 5 305 (< 0,1)	1 / 5 260 (0,3)	98 (86-100)
Séronégative et PCR positive	33 / 423 (2,9)	35 / 402 (10,6)	10,6 (<0-46)
Séropositive et PCR négative	0 / 498 (0)	4 / 524 (0,3)	100 (<0-100)
Séropositive et PCR positive	47 / 298 (6,1)	52 / 332 (6,2)	1,2 (<0-35)

6. Stratégies vaccinales chez les filles

Ces stratégies doivent tenir compte de l'éventuelle rencontre avec le facteur de risque et donc du début des relations sexuelles, mais également de l'efficacité démontrée sur certaines tranches d'âge. L'efficacité du vaccin quadrivalent chez les femmes de 16 à 26 ans et la démonstration de son immunogénicité chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans ont permis d'obtenir son AMM européenne pour la tranche d'âge 9 à 26 ans en septembre 2006.

Le début de l'activité sexuelle est variable selon les pays. En effet, l'âge moyen des premiers rapports est de 17 ans en France et seules 3 % et 9 % des filles ont débuté leur vie sexuelle avant 15 et 16 ans respectivement [24]. En revanche, aux États-Unis, 24 % des filles de moins de 15 ans et 40 % des filles de moins de 16 ans sont actives sexuellement [25]. Ces discordances observées dans deux pays industrialisés sont surprenantes, et peuvent être liées à des biais de sélection ou d'interprétation. Par ailleurs, le risque de contamination est présent, même en cas de rapport non pénétrant.

En mars 2007, le Comité Technique des Vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France recommandent la vaccination des jeunes filles à l'âge de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection HPV [28]. Ils recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. Le vaccin quadrivalent Gardasil® est remboursé à 65 % dans le cadre des recommandations depuis juillet 2007. Il est commercialisé au prix public de 135,59 euros TTC la dose vaccinale [29].

La vaccination de rattrapage des jeunes femmes de plus de 14 ans ayant une activité sexuelle ancienne et régulière est en théorie envisageable. Elle pourrait être adaptée aux résultats des prélèvements virologiques cervicaux, compte tenu de l'absence d'influence du vaccin sur la clairance des HPV 16 et 18 [16, 23]. Cependant, les tests de génotypage ne sont pas encore disponibles en routine et peu rentables dans cette indication. En effet, la probabilité pour qu'une femme soit à la fois infectée par HPV 16, HPV 18, ou les deux à un moment donné n'est que de 1,5 %, 0,8 % et 0,1 % respectivement [27].

Au-delà de 26 ans, l'immunogénicité et la tolérance des vaccins commencent à être définies. L'efficacité à ces tranches d'âge reste à établir.

Après que la vaccination quadrivalente a obtenu l'approbation des autorités de santé en 2006, les différents pays ont établi des recommandations pour définir l'âge ou la tranche d'âge idéale de vaccination (tableau III). Les disparités observées sont sans doute liées au souhait de vacciner dès le plus jeune âge en tenant compte des données locales de santé publique en termes de sexualité.

Tableau III : Recommandations vaccinales selon les pays

Pays	Population cible (âge)	Rattrapage (âge)	Date
EUROPE			
France	14	15 – 23	15 mars 2007
Suisse	11 – 14	15 – 19	18 juin 2007
Belgique 10 – 13	14 – 15	11 mai 2007	
Luxembourg	11 – 12	13 – 18	27 février 2007
Italie	12	–	12 avril 2007
Allemagne	12 – 17	17 – 26	26 mars 2007
Autriche	9 – 26	–	20 décembre 2006
Danemark	12	13 – 15	2 mai 2007
Norvège	11 – 12	13 – 16	12 avril 2007
Royaume-Uni	12 – 13	–	20 juin 2007
AMÉRIQUE			
États-Unis	11 – 12	13 – 26	22 septembre 2006
Canada	9 – 13	14 – 26	15 février 2007
OCÉANIE			
Australie	12 – 13	13 – 26	22 juin 2006
<p>Notes</p> <p>France : Rattrapage chez les femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.</p> <p>Belgique : La vaccination peut être proposée jusqu'à 26 ans chez les femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels.</p> <p>Allemagne : La vaccination peut être proposée au-delà de 17 ans chez les femmes avant les premiers rapports sexuels.</p> <p>Autriche : La population cible inclut les garçons âgés de 9 à 15 ans.</p> <p>Royaume-Uni : Les autorités de santé britanniques recommandent d'introduire la vaccination en routine chez les filles entrant au collège afin d'en établir le rapport coût-bénéfice.</p> <p>États-Unis : La vaccination des filles de 9 à 18 ans est recommandé par le <i>Vaccines for Children Program</i> qui couvre 43 % des enfants américains. La vaccination de rattrapage peut être faite sans dépistage cytologique ou recherche d'HPV préalable, quel que soit le statut des femmes vis-à-vis de l'infection HPV et de ses conséquences (antécédents de condylomes ou de dysplasies cervicales).</p> <p>Canada : Le rattrapage peut être proposé chez les femmes de 14 à 26 ans, quel que soit leur statut vis-à-vis de l'infection HPV et de ses conséquences (antécédents de condylomes ou de dysplasies cervicales).</p> <p>Australie : Le rattrapage se réalisera en milieu scolaire chez les filles de 13 à 18 ans et par l'intermédiaire du médecin généraliste pour les femmes de 18 à 26 ans.</p>			

7. Vaccination des garçons

La vaccination des garçons pourrait avoir un double intérêt. D'une part, elle permettrait de diminuer la fréquence des verrues anogénitales et autres cancers de l'anus, du pénis et ORL. D'autre part, elle participerait indirectement au contrôle des infections à HPV et des maladies génitales et anales viro-induites de leurs partenaires.

Les garçons de 10 à 15 ans réagissent à la vaccination quadrivalente et la tolèrent aussi bien que les filles du même âge [22]. L'efficacité sur la prévention des maladies ano-génitales masculines et la répercussion de cette vaccination sur la prévention des maladies cervicales viro-induites ne sont pas connues à ce jour.

Les modèles mathématiques montrent qu'en cas de large couverture vaccinale féminine, la vaccination des garçons offre peu d'intérêt en termes de prévention des maladies cervicales et de rapport coût/bénéfices [30]. La vaccination conjointe des garçons et des filles ne serait efficace qu'en cas de faible couverture vaccinale [31].

CONCLUSION

La vaccination prophylactique à base de VLP est bien tolérée et très efficace pour prévenir l'infection à HPV 16 et 18 et les lésions cervicales précancéreuses viro-induites chez des jeunes femmes naïves et ceci avec un recul de 5 ans. La nécessité d'un rappel ne peut être précisée à ce jour. Le vaccin quadrivalent permet également la prévention des infections par HPV 6 et 11 et leurs conséquences (condylomes acuminés). Le vaccin bivalent pourrait également prévenir les infections par HPV 31 et 45. L'immunogénicité de la vaccination a été démontrée chez les jeunes femmes de moins de 26 ans. Elle a été aussi établie chez les femmes de 26 à 55 ans (vaccination bivalente) et chez les garçons de 10 à 15 ans (vaccination quadrivalente), mais son efficacité reste à prouver.

Les adolescentes avant le début de leur activité sexuelle sont la cible privilégiée de la vaccination prophylactique. En effet, leur réponse immunitaire est excellente, la prévalence de l'infection HPV augmente rapidement au décours des premiers rapports et les vaccins sont inefficaces chez les femmes porteuses d'un ADN viral de type 16 ou 18 ou ayant des lésions viro-induites. La vaccination pourrait aussi prévenir les dysplasies et infections provoquées par HPV 16 et 18 chez les femmes ayant précédemment éliminé naturellement ces 2 virus. Cependant, malgré une possible protection croisée pour quelques génotypes, la vaccination n'apparaît pas efficace pour prévenir les dysplasies induites par les autres HPV à haut risque. Pour ces raisons, les efforts du dépistage doivent être maintenus et indéniablement organisés, d'autant plus que la couverture vaccinale ne sera probablement pas optimale rapidement.

Résumé

Les 2 vaccins HPV développés à ce jour reposent sur le principe de la vaccination prophylactique à base de particules pseudo-virales L1 (VLP : virus like particles). Ils ont montré une efficacité supérieure à 90 % et significative par rapport au placebo avec un recul de plus de 5 ans sur la prévention des infections persistantes (95 %) et des dysplasies cervicales (100 %) induites par les génotypes d'HPV concernés par la vaccination.

Ces vaccins induisent une immunité humorale stable et durable, avec plus de 4 ans de recul. Elle est supérieure à celle obtenue après infection naturelle, mais le maintien de cette immunité et de son efficacité au-delà de 5 ans doit être confirmé. La nécessité d'un rappel ne peut être précisée à ce jour, mais une réponse anamnétique de qualité a été obtenue après une injection vaccinale quadrivalente 5 ans après primo-vaccination.

La tolérance des vaccins à court et moyen terme est très satisfaisante. Les effets indésirables sont fréquents sur le site d'injection (>80 %) et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires dans plus de 50 % des cas. Ces effets sont de faible intensité et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal. Le vaccin n'a pas montré d'effet délétère sur l'issue des grossesses. Des études de pharmacovigilance sont planifiées afin de détecter d'éventuels effets indésirables rares qui ne peuvent être encore observés malgré les effectifs des études publiées et confirmer la sécurité des vaccins à long terme chez les femmes et leurs futurs enfants.

Une protection croisée est possible sur HPV 31 et 45, voire 52 en termes de réaction immunitaire pour le vaccin quadrivalent ou d'infection virale pour le vaccin bivalent. Elle doit être confirmée et évaluée sur la prévention des dysplasies cervicales spécifiquement induites par ces génotypes.

Par rapport à la population de référence (15 à 26 ans), la réponse immunitaire humorale post-vaccinale est augmentée chez les filles de 10 à 15 ans (vaccin quadrivalent) et diminuée chez les femmes de 26 à 55 ans (vaccin bivalent). Elle reste cependant supérieure à l'immunité naturelle. Les variations de tolérance observées sont acceptables.

Les vaccins HPV sont inefficaces pour augmenter la clairance virale des femmes déjà infectées par HPV 16 et/ou 18 (ADN positif) et prévenir les dysplasies cervicales viro-induites. Par contre, la vaccination semble être efficace que chez les femmes séropositives pour HPV 16 ou 18 et ADN négatif. Chez les femmes infectées par des HPV à haut risque autres que 16 et 18, la vaccination n'augmente pas les chances de disparition de l'infection par ces HPV et n'apparaît pas efficace pour prévenir les dysplasies cervicales induites par ces virus.

La vaccination prophylactique contre l'HPV est très efficace et bien tolérée ; les bénéfices sont tels qu'elle devrait largement couvrir la population cible. Toutefois, et dans tous les cas elle doit s'associer au dépistage pour une prévention optimale des cancers du col utérin.

Bibliographie

1. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993; 67: 315-22.
2. Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. *J Gen Virol* 1994; 75: 2075-9.
3. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-85.
4. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-32.
5. Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11: 598-604.
6. 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 (ASO4) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937-49.
7. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, *et al.* Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-92.
8. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, *et al.* Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.
9. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, *et al.* Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.
10. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
11. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.
12. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, *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: 1247-55.
13. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, *et al.* High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-66.
14. Gall SA, Teixeira J, Wheeler CM, Naud P, Harper DM, Franco EL, *et al.* Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP ASO4 candidate vaccine. Proceedings of the 2007 AACR Annual Meeting. Los Angeles, 2007.
15. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.
16. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
17. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-68.
18. Schwartz TF, Human papillomavirus

- (HPV) 16/18 L1 AS04 virus-like particle (VLP) cervical cancer vaccine is immunogenic and well-tolerated 18 months after vaccination in women up to age 55 years. Proceedings of the 2007 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2007; 25(18S): 3007.
19. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, *et al*. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. Vaccine 2006; 24: 5571-83.
20. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, *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: 4931-9.
21. Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil™ antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV type. Proceedings of the 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Prague, 2006: 8.
22. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacometti KED, Marchant CD, *et al*. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 2006; 118: 2135-45.
23. Hildesheim A, Herrero R. Effect of a HPV-16/18 vaccine on resolution of infections in women with pre-existing HPV. Proceedings of the 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Prague, 2006: 6.
24. Beltzer N, Lagarde M, Wu Z, Vongmany N, Grémy I. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Paris: ORS Ile de France; 2005.
25. Abma JC, Martinez GM, Mosher WD, Dawson BS. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. Vital Health Stat 2004; 23: 1-48.
26. Comité Technique des Vaccinations et Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles. Rapport du groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. 23 mars 2007. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/cs232.htm.
27. Arrêté du 5 juillet 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel de la République Française. Edition n° 0159. 11 Juillet 2007.
28. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, *et al*. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007; 297: 813-9.
29. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, *et al*. Epidemiology of HPV16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. PLoS Med 2006; 3: e138.
30. Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. J Infect Dis 2005; 191(suppl): S97-S106.