

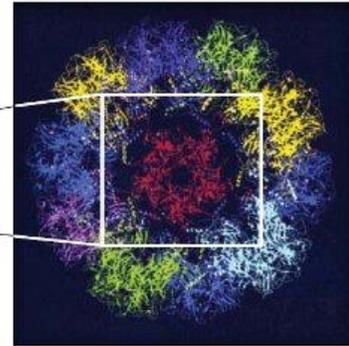
Vaccins Papillomavirus

Computeranierte Darstellung
eines HPV-Capsids

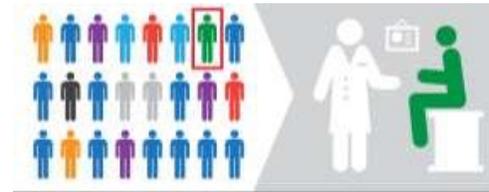
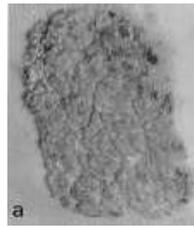


Bildquelle: www.hopkinsmedicine.org

Computeranierte Darstellung von
HPV-L1-Pentameren



Bildquelle: <http://www.cdc.gov/STD/images>



1990

**Modèles
animaux**
↓
**Preuve
de concept**

2000

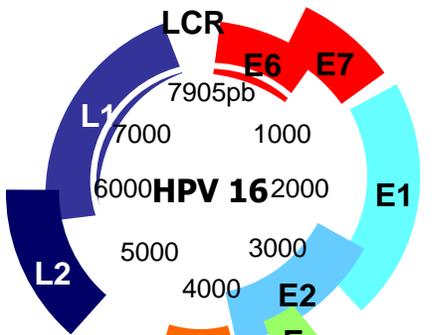
**Essais
cliniques**
↓
**Efficacité
démontrée**

2010

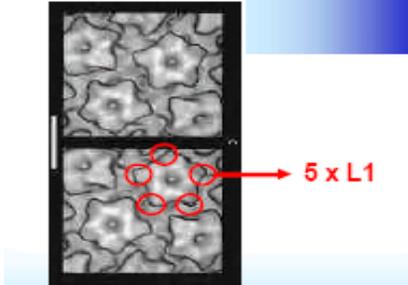
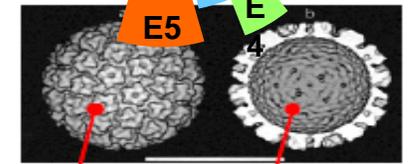
**Études
d'impact**
↓
La vraie vie

Vaccin = Capside Vide (72 pentamères)
 • sans matériel génétique = non oncogène = non infectieux
 • spécifique du génotype

Le virus HPV est non cultivable, mais produit par génie génétique

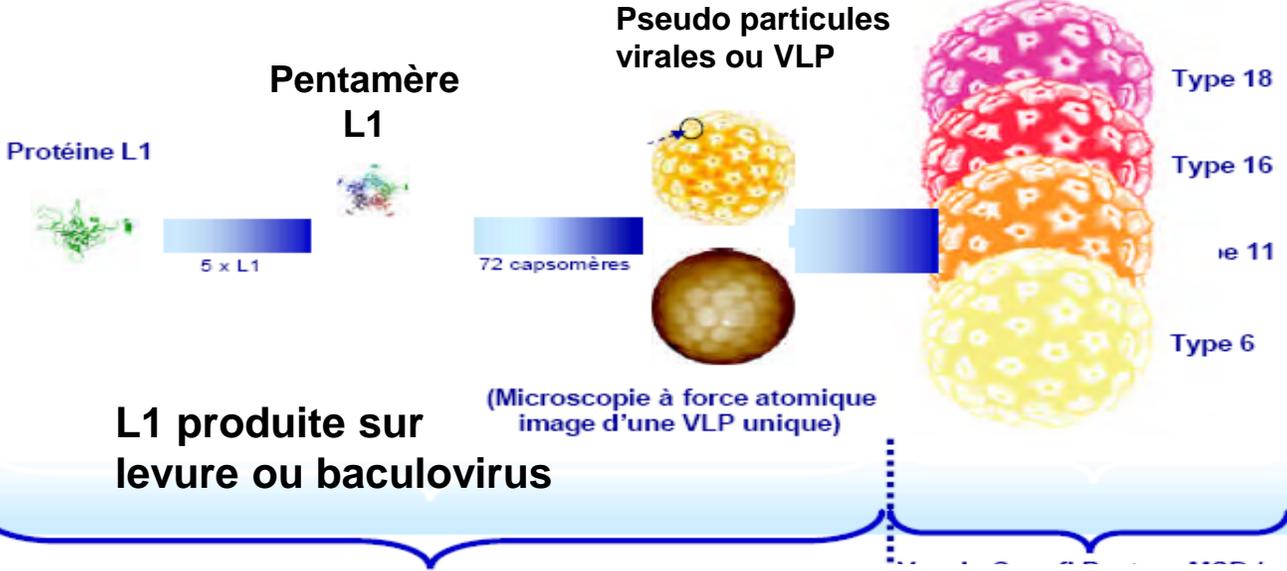


L1 : protéine majeure de la capside d'un génotype donné



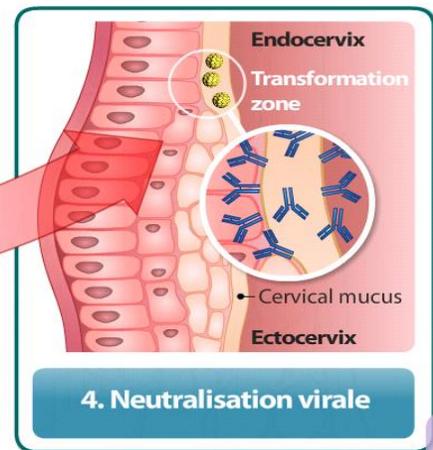
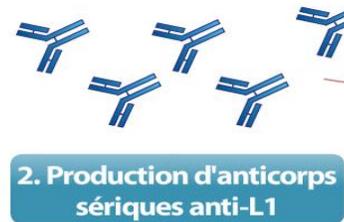
Virus papillomavirus :
 L1 = protéine externe
 L2 = protéine interne

Capside virale de synthèse → Absence de matériel génétique



L1 produite sur levure ou baculovirus

Production dans levure



Modifié d'après Schiller JT Davis P Nature Reviews 2004

- La vaccination entraîne une production d'anticorps neutralisants sériques
- Ces anticorps sériques transsudent à travers la muqueuse cervicale
- Lors d'une contamination, ces anticorps se fixent sur la capside du virus et l'empêchent de pénétrer dans les cellules de la muqueuse cervicale

les vaccins pour la vie

Composition des vaccins et part de prévention des cancers selon le génotype

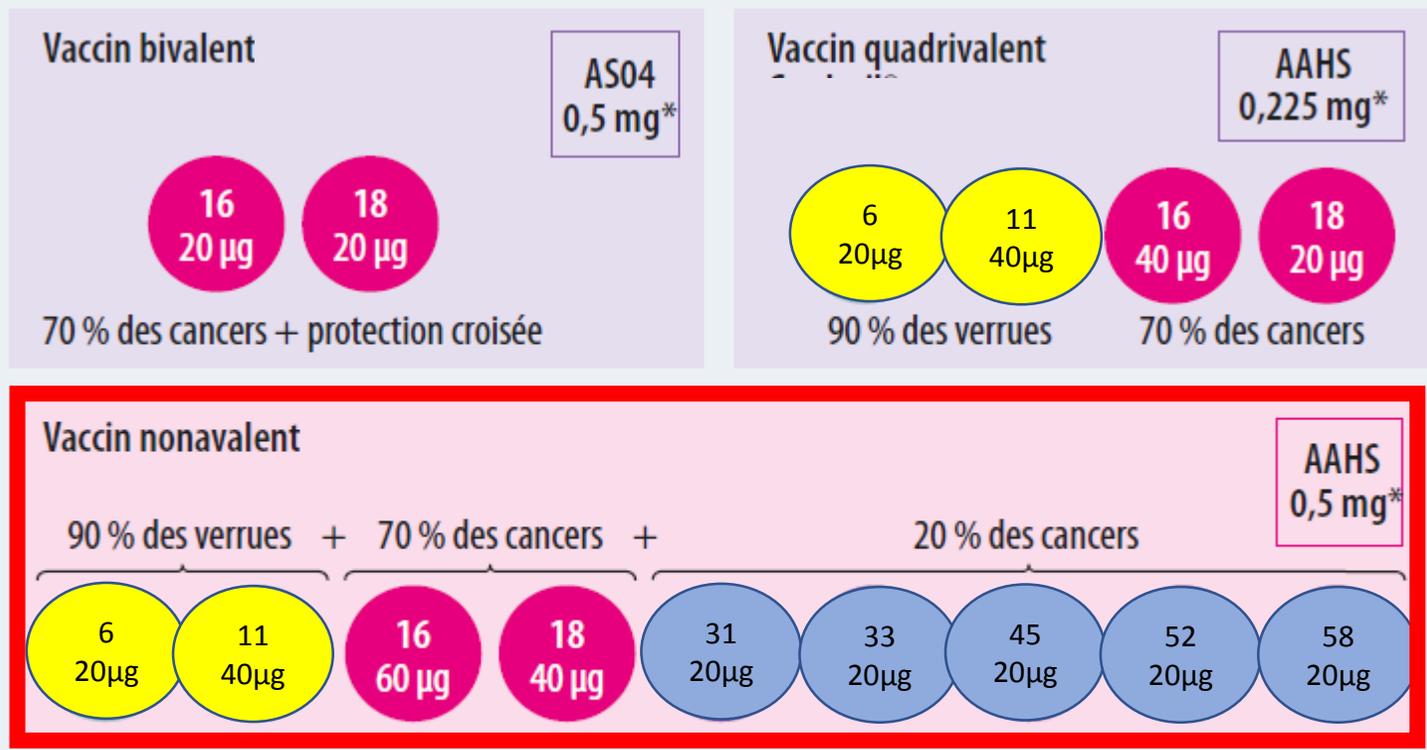
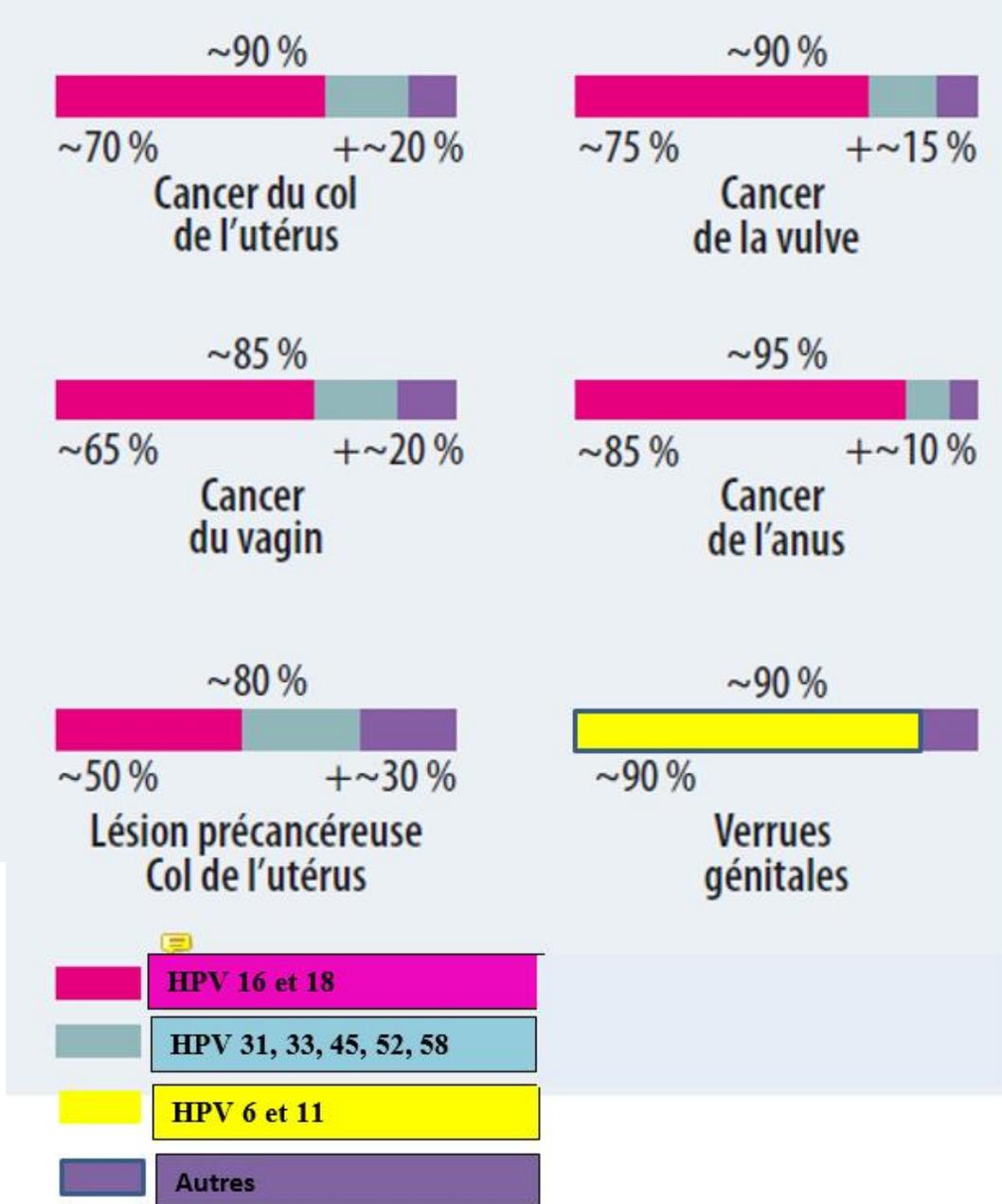


Figure 4. Composition des vaccins HPV disponibles.

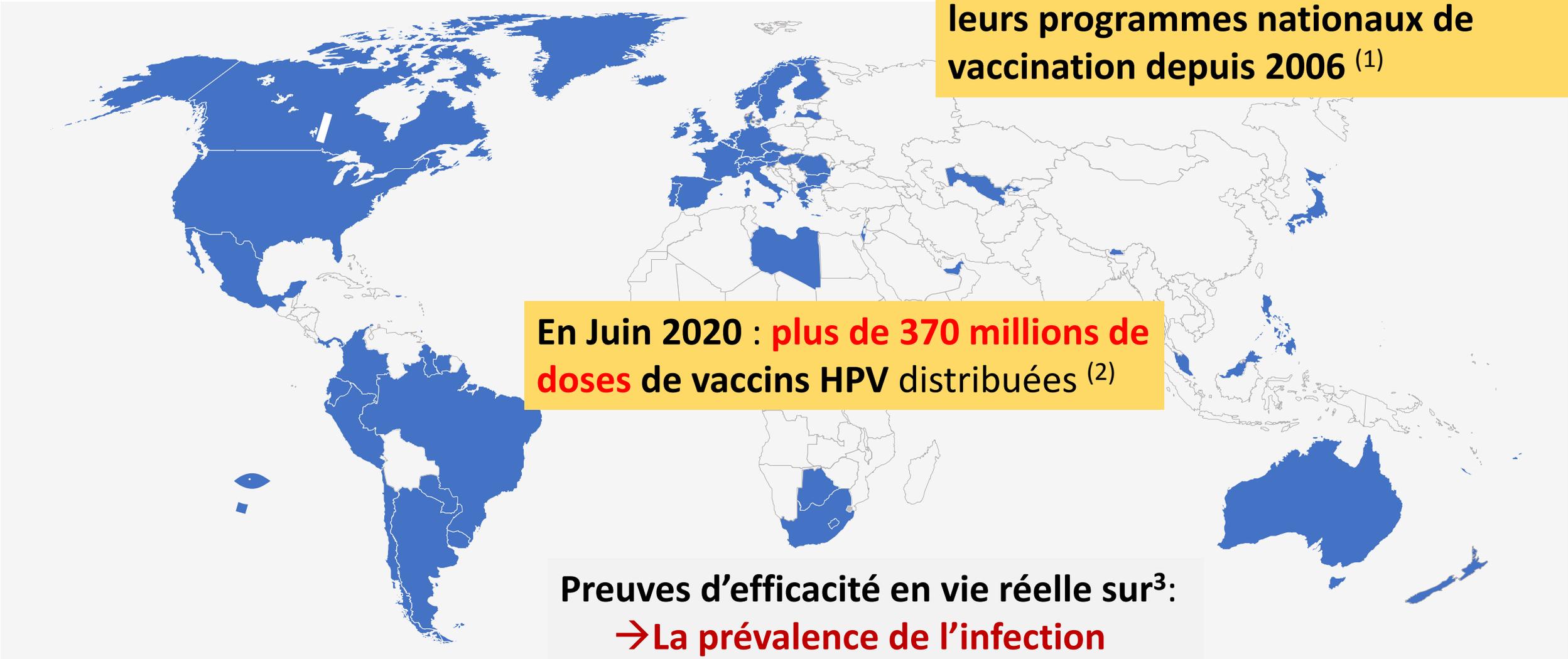
*
 HPV2: Avec adjuvant AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)³ : 50 µg. Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté Al(OH)₃ : 0,5 mg Al³⁺ au total.
 HPV4: Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg) comme adjuvant.
 HPV9: Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,5 milligrammes) comme adjuvant.



9 génotypes sont responsables de la majorité des lésions HPV induites

Vaccination HPV : un recul important

Près de 130 pays et territoires ont introduit la vaccination HPV dans leurs programmes nationaux de vaccination depuis 2006 ⁽¹⁾

A world map where countries that have introduced HPV vaccination are shaded in blue. The shaded areas include North America (USA, Canada), most of Europe, parts of Africa (notably South Africa), Australia, and several countries in Asia and the Pacific region.

En Juin 2020 : plus de 370 millions de doses de vaccins HPV distribuées ⁽²⁾

Preuves d'efficacité en vie réelle sur³:

→ **La prévalence de l'infection**

→ **Les lésions précancéreuses**

→ **Le cancer du col de l'utérus⁴**

References

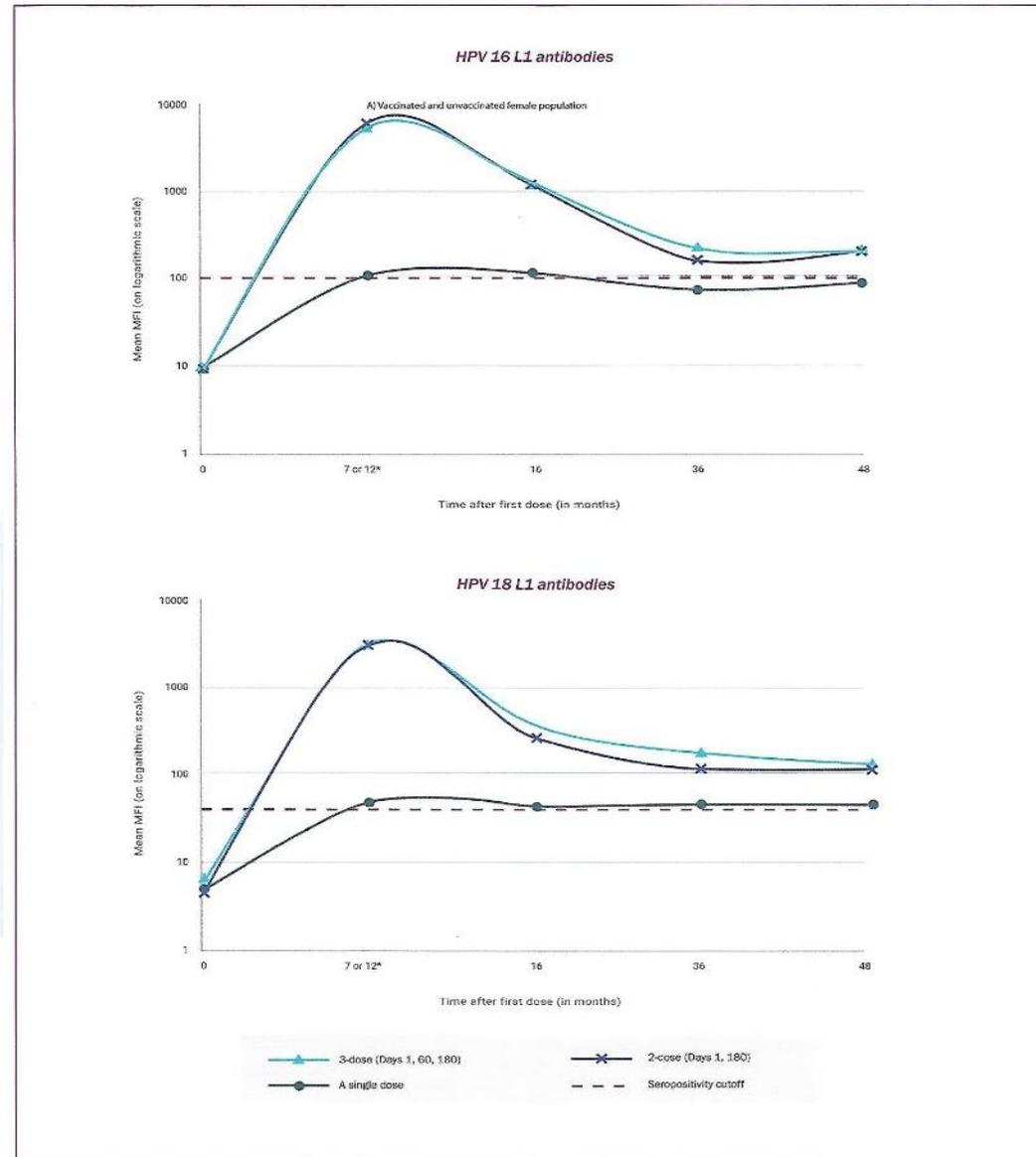
1-PATH. Global HPV vaccine introduction overview. May 2020*

2. Données internes MSD

3. Drolet M & al. The Lancet 2019 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)

4. Lei et al. NEJM. 2020

Figure 1
Mean median florescent intensities (MFI) for HPV16 and 18 L1 antibodies at different time points among girls receiving different doses of the quadrivalent HPV vaccine.



Adapted from [3]. * For the three-dose (Day 1, 60, 180 or later), and two dose (Day 1, 180 or later) groups, one month after last dose MFI values are used, while for single dose group, month 12 MFI values are used.

Inde

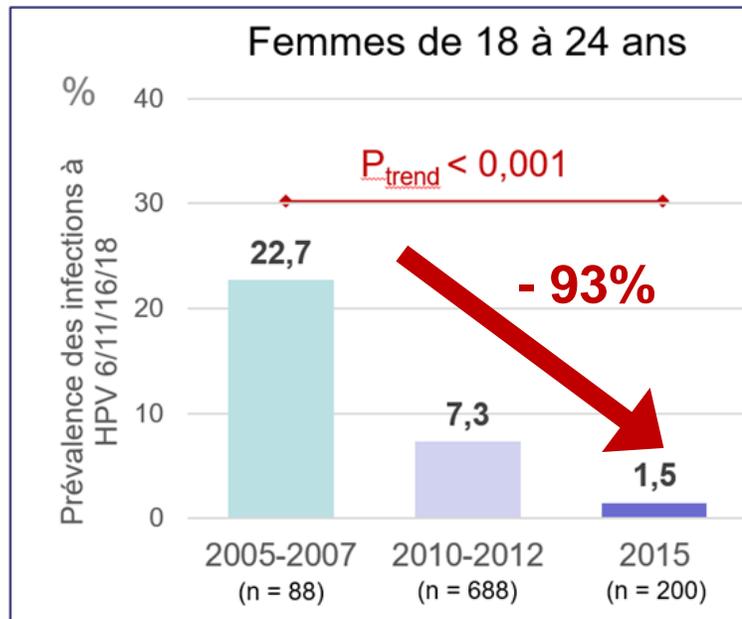
20 000 filles non mariées 10-18 ans
Suivi 7 ans qHPV

References

1. Sankaranarayanan, R., et al. 2016. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 17, 67-77. [10.1016/s1470-2045\(15\)00414-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00414-3)

Persistance des titres d'anticorps au long cours quel que soit le nombre de doses reçues (1, 2 ou 3)

Australie : quasi disparition des infections à HPV 6/11/16/18 chez les femmes de 18 à 24 ans



Taux bruts de prévalence des infections à HPV6/11/16/18 chez de femmes australiennes de 18 à 24 ans se présentant pour un frottis cervico-utérin, selon la période d'étude

Contexte : - Vaccination HPV introduite en 2007
- CV élevée chez les plus jeunes (>80%)

Méthodologie : - **Impact** en population, JF 18-24 ans
- Prévalence HPV 6/11/16/18 **avant** (2005-2007) vs **après** (2010-2012 et 2015) introduction du programme vaccinal

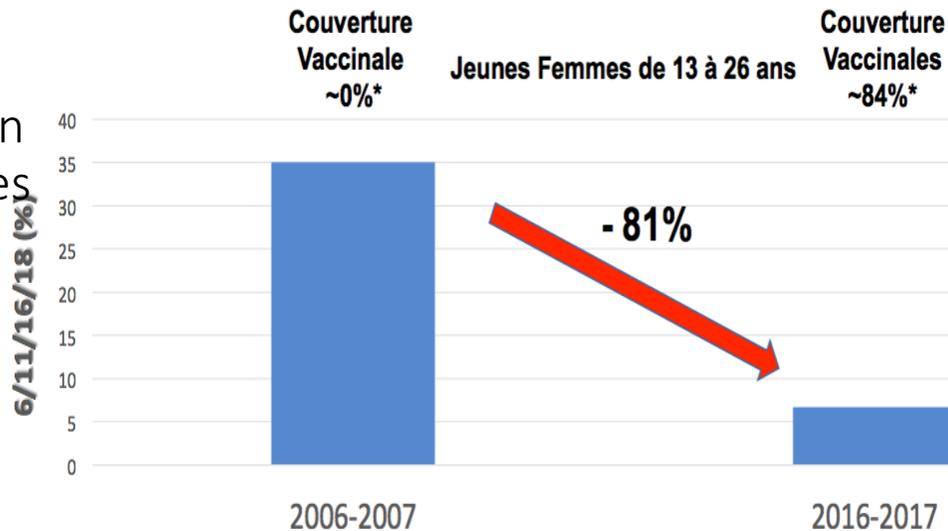
- 9 ans après l'introduction d'un programme de vaccination HPV, les **infections HPV couvertes par la vaccination ont presque disparu** chez les australiennes de 18-24 ans

Machalek DA & al. J Infect Dis 2018;217(10):1590-1600

Prévalence des infections

HPV aux **USA** :

Après 10 ans de suivi en vie réelle, réduction très importante de la circulation des types couverts par la vaccination



*Couverture vaccinale avec un vaccin HPV, au moins 1 dose Spinner et al. Pediatrics 2019

Contexte : - Vaccination HPV introduite en 2007

Méthodologie : - **Impact** en population, JF 13-26 ans
- Prévalence HPV 6/11/16/18 **avant** (2006-2007) vs **après** (2016- 2017) introduction du programme vaccinal

Spinner et al. Pediatrics 2019

***Couverture vaccinale avec un vaccin HPV, au moins 1 dose**

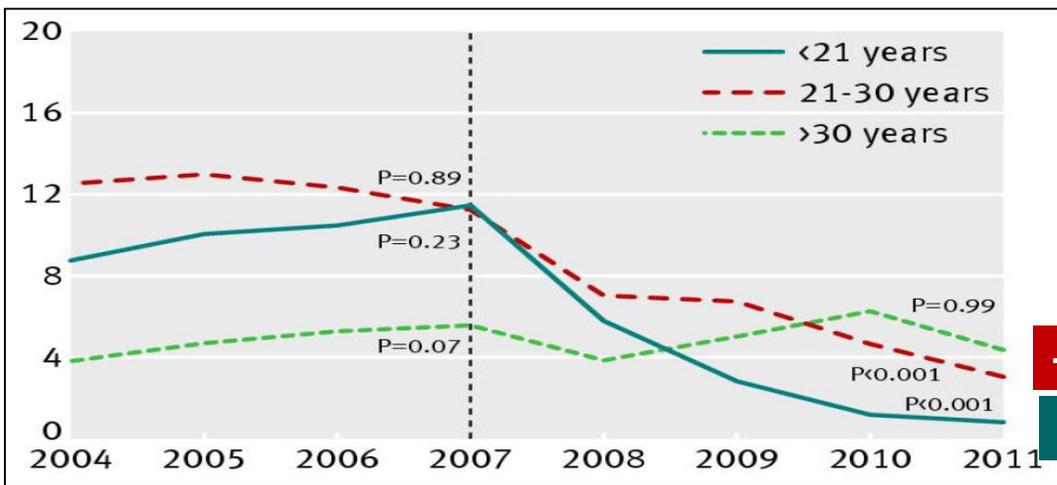
Australie : impact sur les verrues génitales 2004-2011

Verrues génitales

Etude observationnelle avant / après

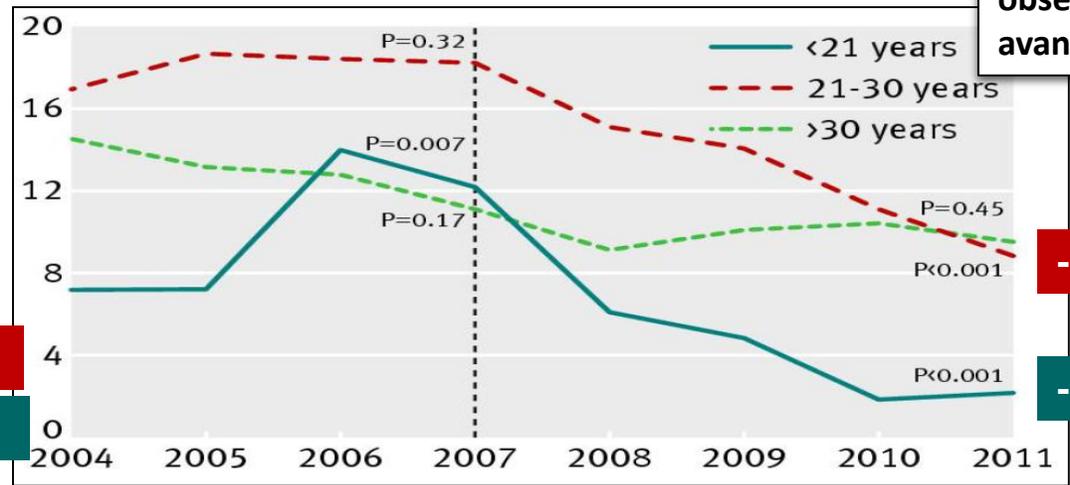
Verrues génitales : Femmes

Ali H et al. BMJ 2013;346:f2032



- 72,6%
- 92,6%

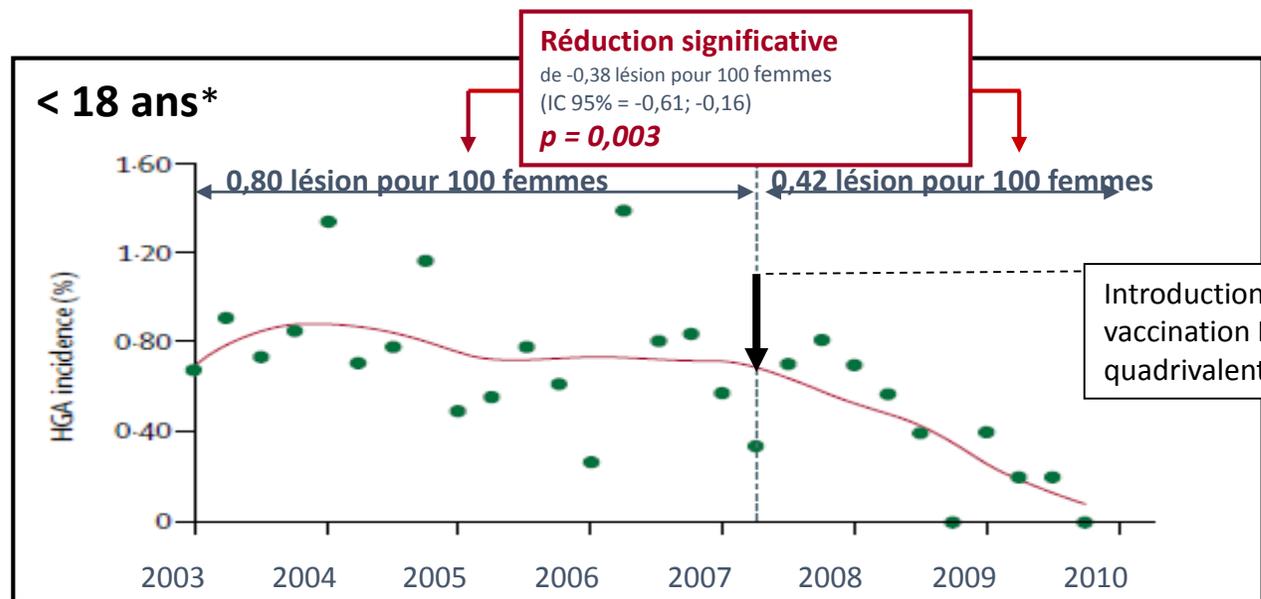
Verrues génitales : Hommes hétérosexuels



- 51,1%
- 81,8%

Proportion de femmes nées en Australie, avec un diagnostic de verrue génitales à la première visite, par groupe d'âge, entre 2004 et 2011

Proportion d'hommes hétérosexuels nés en Australie, avec un diagnostic de verrue génitales à la première visite, par groupe d'âge, entre 2004 et 2011



Incidence trimestrielle des anomalies histologiques de haut grade (HGA) : CIN2, CIN3, AIS (nombre de nouveaux diagnostics /100 femmes dépistées) :

Courbe lissée :

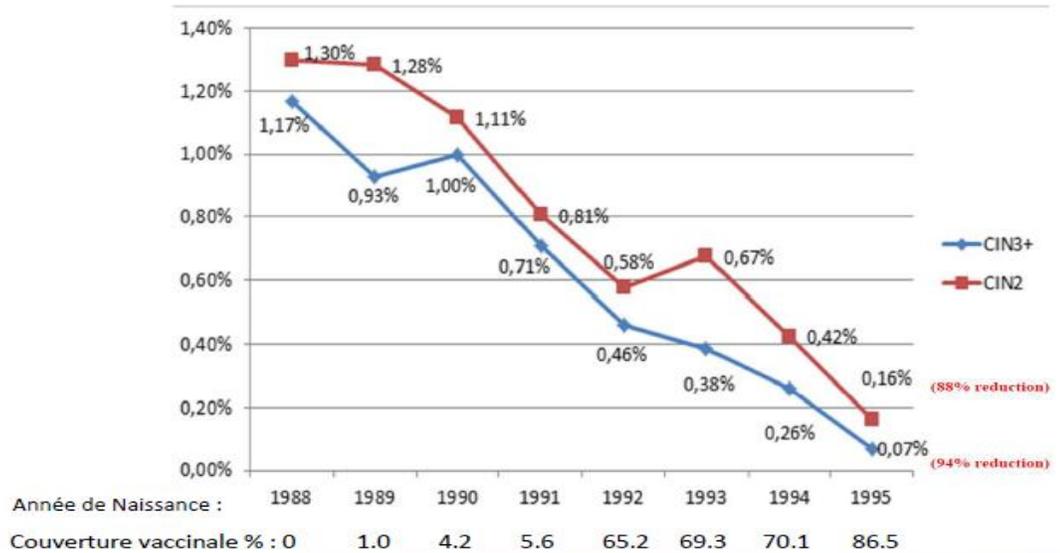
n = 13620 femmes < 18 ans dépistées en phase pré vaccinale ;
n = 5538 femmes < 18 ans dépistées en phase postvaccinale

1. Brotherton JML & al. Lancet 2011; 377: 2085-92





Réduction des lésions précancéreuses en Ecosse (2015)
 % de femmes de 20 ans diagnostiquées avec des lésions précancéreuses CIN 2 et 3 par cohortes d'âge
 D'après The impact of the HPV vaccine in Scotland. Kevin.pollock@nhs.net



Prévalence HPV 16/18 passe de **30 %** (cohorte pré-vaccination) à **4,5 %** (cohorte vaccinée) → **efficacité** vaccin bivalent de **90 %**

Etude Cochrane



Cochrane Database of Systematic Reviews

www.cochranelibrary.com

26 essais contrôlés randomisés inclus, > **73 000 femmes**

9 mai 2018

Réduction du risque de lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus*
 liées aux types vaccinaux :

164 pour 10 000 vs 2 pour 10 000

⇒ **La vaccination HPV est sûre**
 Risque d'EI sévères similaire entre groupes vaccinés et contrôles

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL.

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.

DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.

*CIN2+

Finlande : 1^{ères} preuves de l'efficacité des vaccins HPV en prévention des cancers



Luostarinen T et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int J Cancer. 26 Dec 2017



Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers

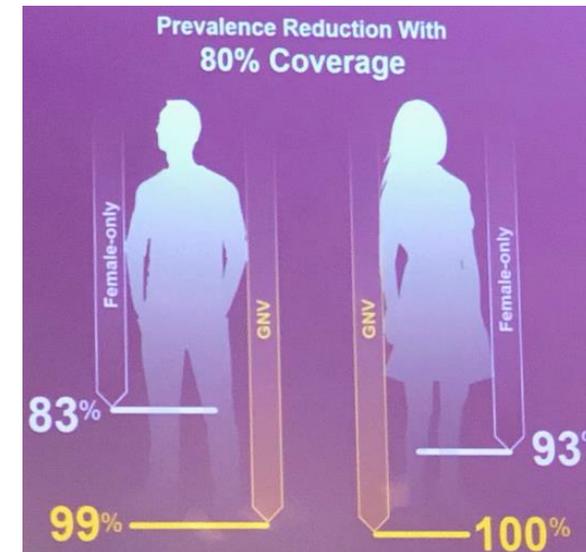
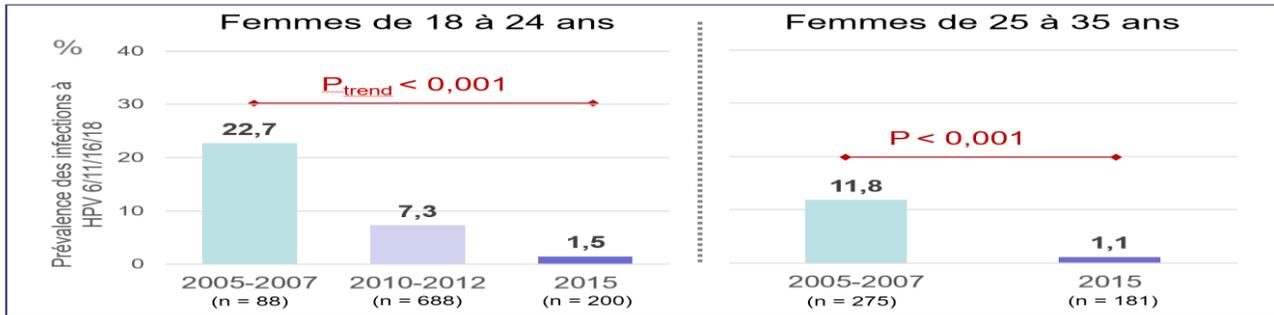
Tapio Luostarinen^{1,2}, Dan Apter³, Joakim Dillner², Tiina Eriksson⁴, Katja Harjula⁴, Kari Natunen⁴, Jorma Paavonen⁵, Eero Pukkala^{1,4} and Matti Lehtinen^{2,4}

NOMBRE DE FILLES INCLUES ENTRE 14 et 19 ANS	GRUPE VACCINE HPV 9 529 jeunes filles	GRUPE NON VACCINE HPV 17 838 jeunes filles
NOMBRE DE CANCER HPV	0	10
Efficacité clinique des vaccins HPV en prévention de cancers liés à HPV	100 % [95 % CI:16-100]	
Pas de différence d'incidence entre groupes vaccinés et non-vaccinés pour les cancers « non HPV-induits »		

Australie : premier pays à éliminer le cancer du col de l'utérus¹



❑ Couverture vaccinale HPV importante (> 80 % jeunes filles)²



- 1- Pr Susanne Garland. Media statement March 3rd 2018
- 2- Machalek et al. JID 2018
- 3- Hall et al. Plos One. 14 Feb 2018
- 4- Brisson et al. Lancet Public Health 2016 1e8-e17

❑ Large stratégie vaccinale « multi-cohorte » chez les femmes

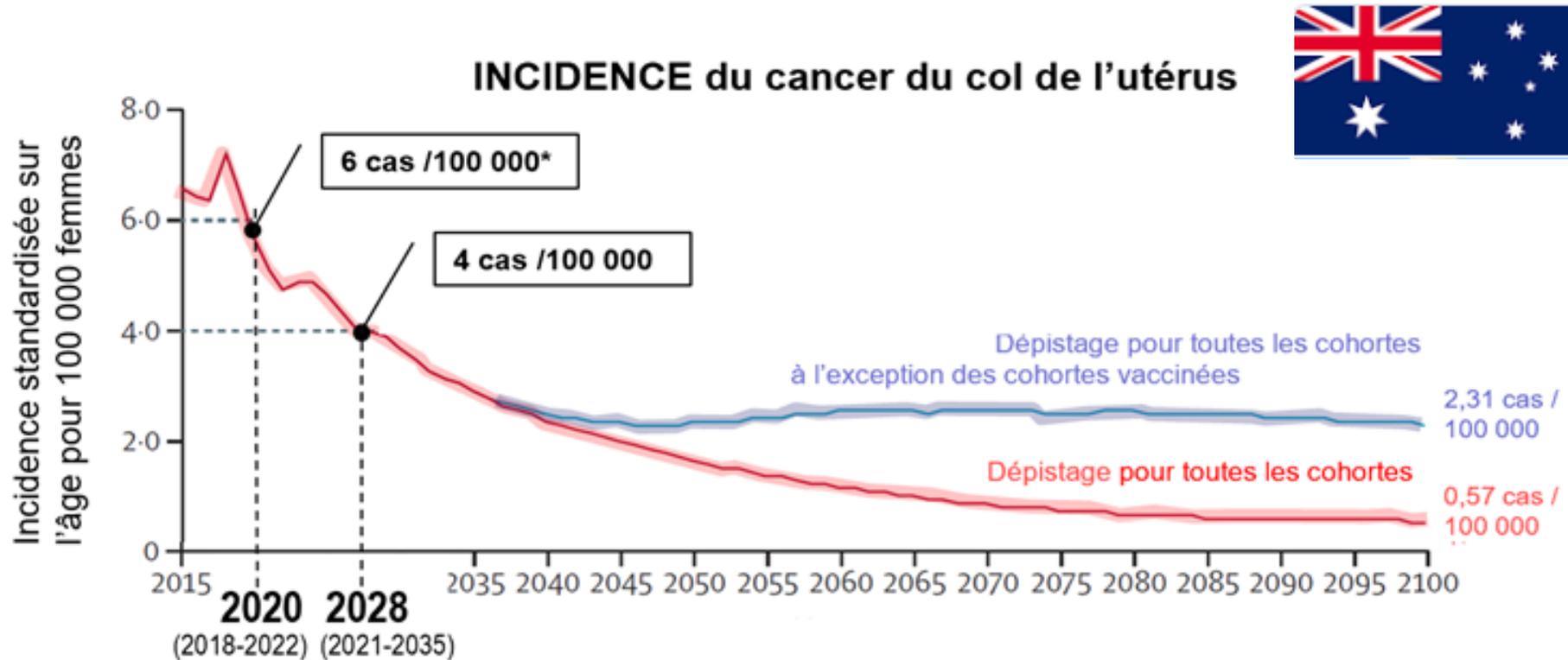
- rattrapage jusqu'à 26 ans, avec CV élevée²

❑ Introduction de la vaccination des garçons, + haute CV²⁻⁴

❑ Introduction du vaccin nonavalent (Janvier 2018)²

❑ Implémentation d'un dépistage primaire par test HPV, au sein d'un dépistage national organisé

Australie : Une modélisation mathématique prévoit l'élimination du cancer du col de l'utérus d'ici 20 ans



Si un **haut niveau de vaccination et de dépistage** est maintenu, **le cancer du col** de l'utérus pourrait **disparaître** en Australie, en tant que problème de santé publique, **d'ici 20 ans**.

* Le taux d'incidence annuelle standardisée pour l'âge de 6 cas /100 000 femmes (définition des cancers *rare*s en Australie et en Europe) a été considéré comme correspondant à une élimination potentielle du cancer du col de l'utérus

Suède : étude en « vie réelle » confirme l'efficacité de la vaccination HPV en prévention des cancers



• Méthode :

- Etude d'efficacité « *effectiveness* », sur la base des **registres suédois**
- Comparaison de l'**incidence des cancers du col invasifs (CCI)** entre des jeunes filles/femmes *vaccinées* et *non-vaccinées pour le HPV*
- Etude réalisée sur l'ensemble de la population des jeunes filles/jeunes femmes suédoises, âgées entre 10 et 30 ans, entre 2006 et 2017

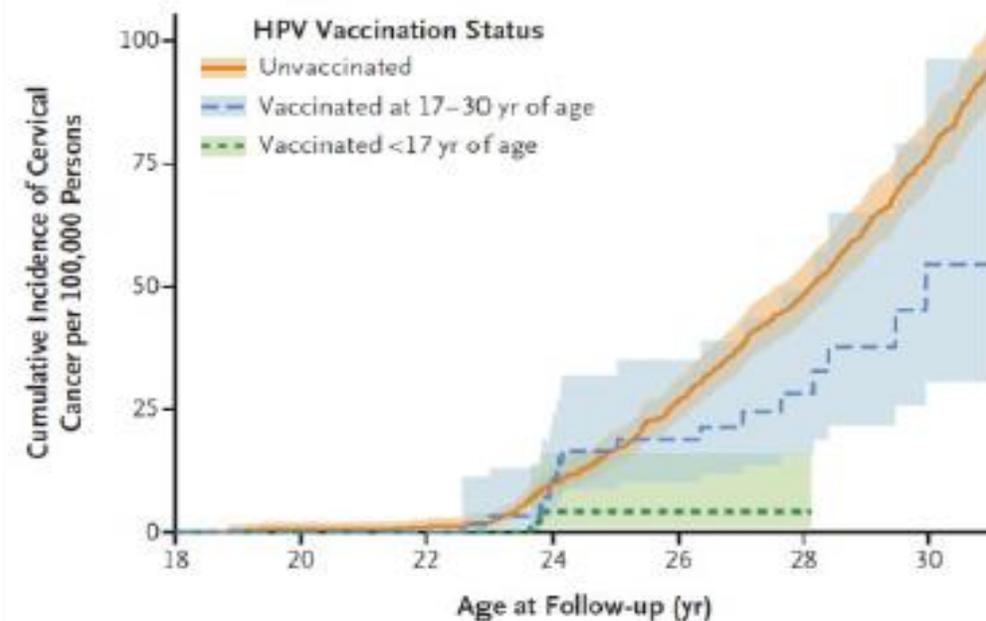


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Résultats : Sur la base de > 1,6 M de jeunes filles/femmes

Réduction significative du risque de CCI après vaccination HPV:

- **88%** [95% CI : 66-100%] lorsque la vaccination était initiée avant l'âge de 17 ans
- **53%** [95% CI: 25-73%] lorsque la vaccination était initiée entre 17 et 30 ans

La vaccination HPV était associée à un risque significativement plus bas de CCI.

La réduction observée était d'autant plus importante que la vaccination HPV était initiée jeune.

Etats-Unis : prévention des cancers des VADS HPV-induits : une extension d'indication maintenant effective



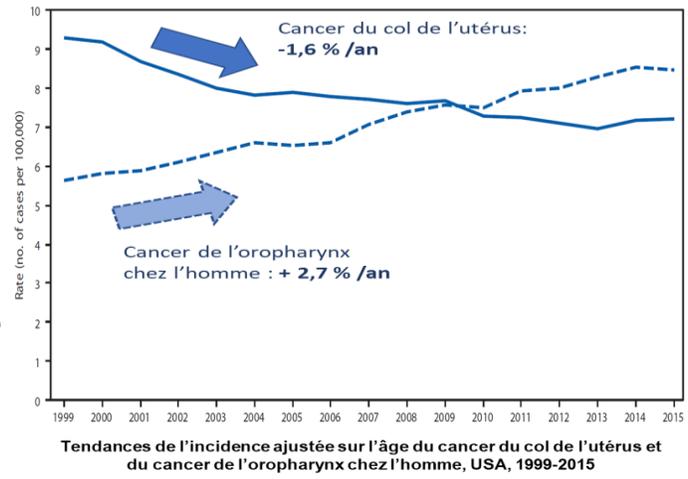
La FDA à approuvé une nouvelle indication pour la vaccination HPV sur son territoire : Elle concerne la « prévention des cancers de l'oropharynx et des autres cancers des voies aéro-digestives supérieures»*

Rationnel ?

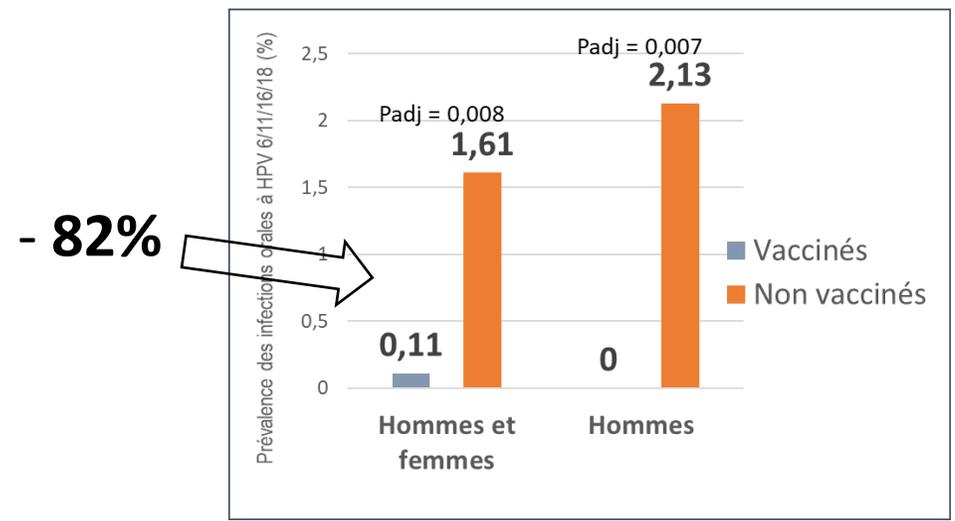
Spécificités de l'épidémiologie locale, cancers des VADS

Fraction attribuable au HPV élevée:
oropharynx ~70%

Augmentation importante récente



Données en faveur du bénéfice de la vaccination HPV



Prévalence des infections orales – types couverts par la vaccination - parmi des américains de 18 à 33 ans entre 2011 et 2014 (d'après [2])

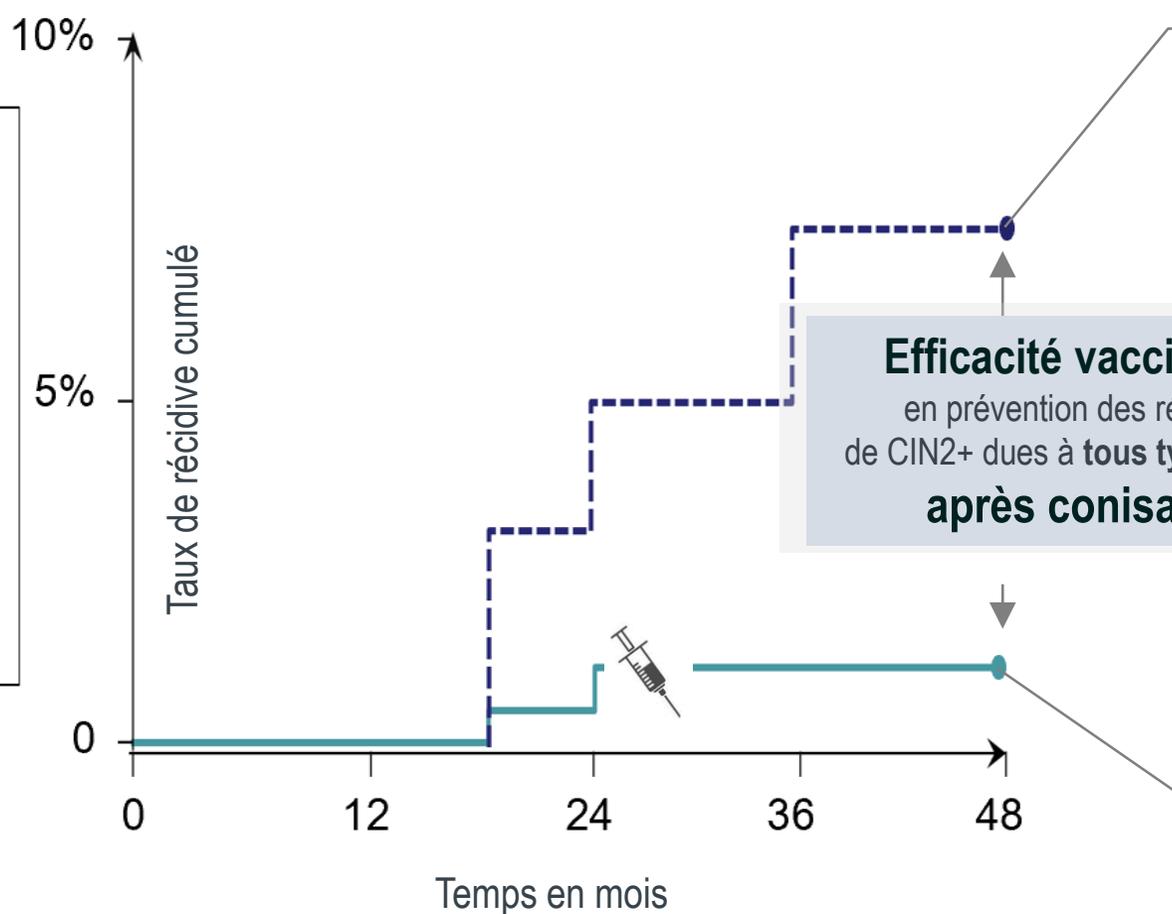
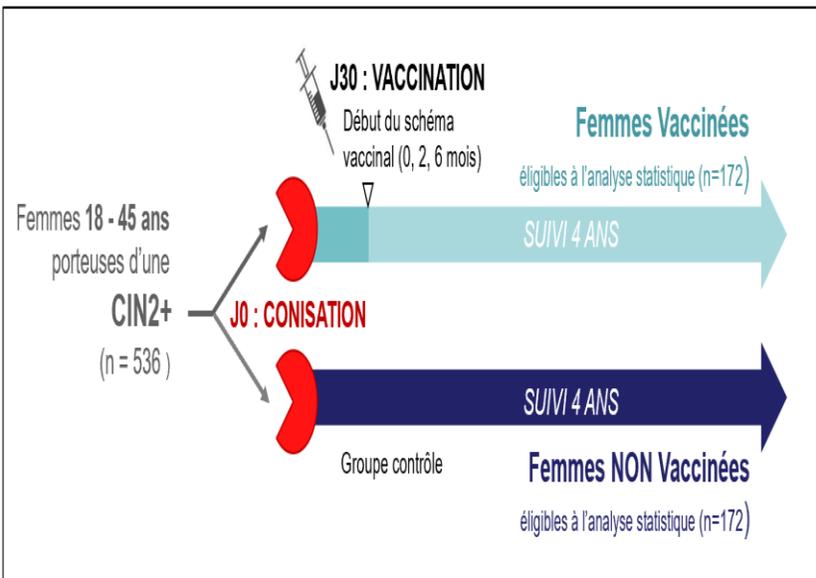
Fardeau considérable
1^{ère} cause de cancers HPV-induits aux US
(avant le cancer du col)

1-Van Dyne EA & al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:918–924
2- Chaturvedi AK & al. J Clin Oncol 2018;36(3):262-267

**dus aux types HPV couverts par cette vaccination*

Bénéfice de la vaccination HPV en prévention des récurrences de CIN2+ après conisation

Post Conisation



Efficacité vaccination
en prévention des récurrences de CIN2+ dues à tous types d'HPV après conisation

81,2%

[IC 95%:34,3-95,7]

Femmes NON vaccinées

- Taux de récurrence : 6,4 %
- 11 cas** (dont HPV 16 : 7 cas)

Femmes vaccinées

- Taux de récurrence : 1,2 %
- 2 cas** (HPV 33 et 82)
- 0 cas liés à HPV 6/11/16/18

La vaccination HPV constituerait un complément bénéfique au traitement chirurgical des lésions précancéreuses du col

En France, la vaccination HPV n'est pas recommandée en prévention des lésions récurrentes

Vaccins Papillomavirus Tolérance



De multiples preuves d'efficacité et de sécurité après plus de 12 ans d'expérience en vie réelle

Vie réelle

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bpobgyn

ELSEVIER

BEST PRACTICE Clinical Obstetrics & Gynaecology

3

Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage

Julia M.L. Brotherton ^{a, b, *}, Paul N. Bloem ^c

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSIA Infectious Diseases Society of America hivma hiv medicine association OXFORD

Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination

Dorothy A. Machalek,^{1,2,3} Suzanne M. Garland,^{2,4} Julia M. L. Brotherton,^{3,5} Deborah Bateson,^{6,7} Kathleen McNamee,^{8,9} Mary Stewart,⁵ S. Rachel Skinner,¹⁰ Bette Liu,¹¹ Alyssa M. Cornall,^{1,2,4} John M. Kaldor,¹² and Sepehr N. Tabrizi^{1,2,4}

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.,



Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers

Tapio Luostarinen ^{1,2}, Dan Apter³, Joakim Dillner², Tiina Eriksson⁴, Katja Harjula⁴, Kari Natunen⁴, Jorma Paavonen⁵, Eero Pukkala^{1,4} and Matti Lehtinen^{2,4}

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

Mélanie Drolet, Élodie Bénéard, Norma Pérez, Marc Brisson, on behalf of the HPV Vaccination Impact Study Group



De nombreuses études rassurantes



09/2015



2015
MAI : GB ?

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



Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

14 OCT 2017, 38th YEAR / 14 OCTUBRE 2017, 92^e ANNÉE
No 28, 2017, 92, 293-304
<http://www.who.int/wer>

2017
Evènements indésirables graves

Le point sur l'innocuité des vaccins contre le HPV

270.000.000 de doses
1,7 cas d'anaphylaxie/1.000.000
Syncope



2018
Maladies auto-immunes et neurodégénératives

2019
POTS et CRPS

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL

[Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors.](#)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 9;5:CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3. Review.

Cluster analysis of serious adverse event reports after human papillomavirus (HPV) vaccination in Danish girls and young women, September 2009 to August 2017

Ward Daniel, Thorsen Nicklas Myrthue, Frisch Morten, Valentiner-Branth Palle, Mølbak Kåre, Hviid Anders. A cluster analysis of serious adverse event reports after human papillomavirus (HPV) vaccination in Danish girls and young women, September 2009 to August 2017. Euro Surveill. 2019;24(19):pii=1800380. <https://doi.org/10.2807/1564569719000380>



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Société Francophone de la Sclérose En Plaques

No increased risk of Guillain-Barré syndrome after hepatitis B virus vaccine: A self-controlled case-series study

Nick Andrews^{a,*}, Julia Stowe^b, Elizabeth M...

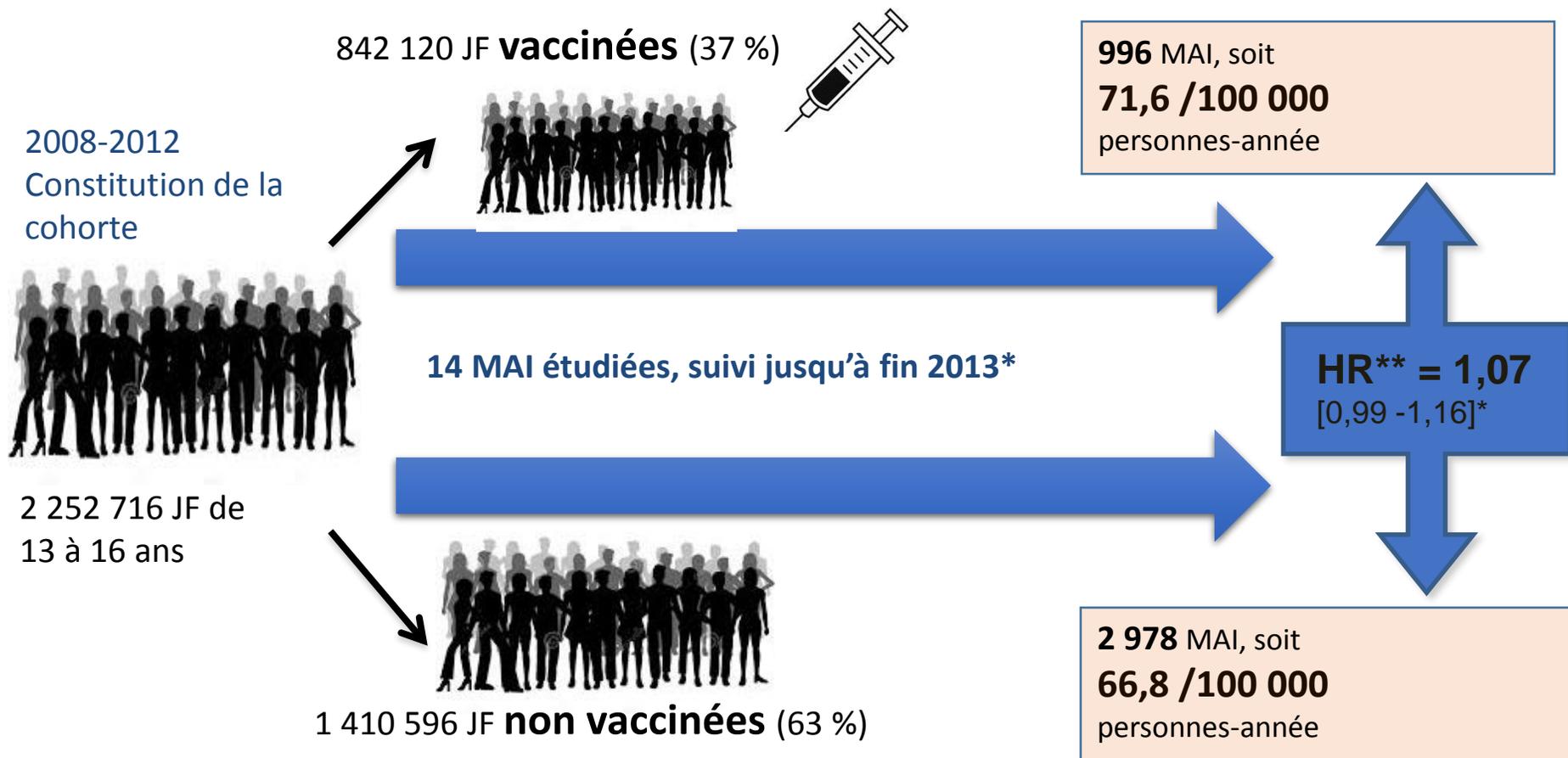
^a Statistics, Modelling and Economics Department, Public Health England, London, UK
^b Immunisation and Blood Safety Department, Public Health England, 61 Colindale Avenue, London, UK

2019
Guillain Barré

2019: <https://sfsep.org/sep-et-vaccinations/>

Les vaccins ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une SEP ou d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central, y compris les vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus humain

Pas d'association entre la vaccination HPV et le risque de survenue global de maladies auto-immunes (MAI)



*MAI ciblées: affections neurologiques (affections démyélinisantes du système nerveux central et syndrome de Guillain Barré), rhumatologiques (lupus localisé ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, myosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren), hématologiques (purpura thrombopénique immunologique), endocriniennes (diabète de type 1, thyroidites, pancréatites) et gastro-intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie coeliaque).

**HR Hazard Ratio dans le modèle de Cox retenu avec ajustement sur l'âge et sur l'affiliation à la CMU complémentaire

Rapport disponible sur le site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>

Vaccination universelle Papillomavirus



Il n'y a pas que le cancer du col ! Il n'y a pas que les filles!¹⁹

Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers liés à HPV en France ~ **6300**

Prévention hautement probable par HPV 9 ~ 5000

Hommes

1750 CANCERS

Cancer du pénis^{1,3}

90

360

130

50 000

Communs

Cancers de la gorge³

1 200

Cancer de l'anus³

Lésions néoplasiques anus vulve vagin²

Verrues génitales^{2*}

Femmes

4570 CANCERS

Cancer du col de l'utérus^{3,4}

Cancers vulve et vagin^{1,3}

Lésions pré-cancéreuses^{2,4}
Col de l'utérus^{3,4}

+ 6 000 000 frottis
~ 30 000 conisations

380

3 000

1 100

190

3 000

35 000

50 000

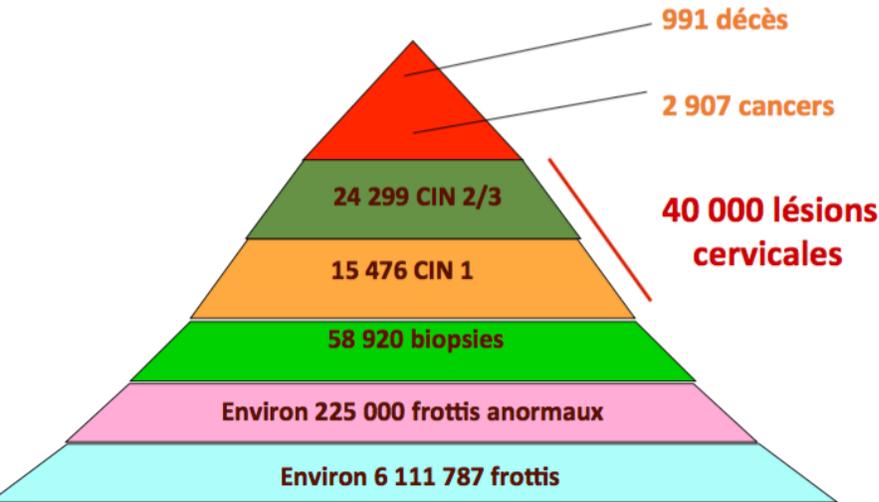
Nombres de nouveaux patients par an en France

* Haute Autorité de Santé. Synthèse de la recommandation vaccinale. Vaccination contre les papillomavirus chez les garçons. Décembre 2019

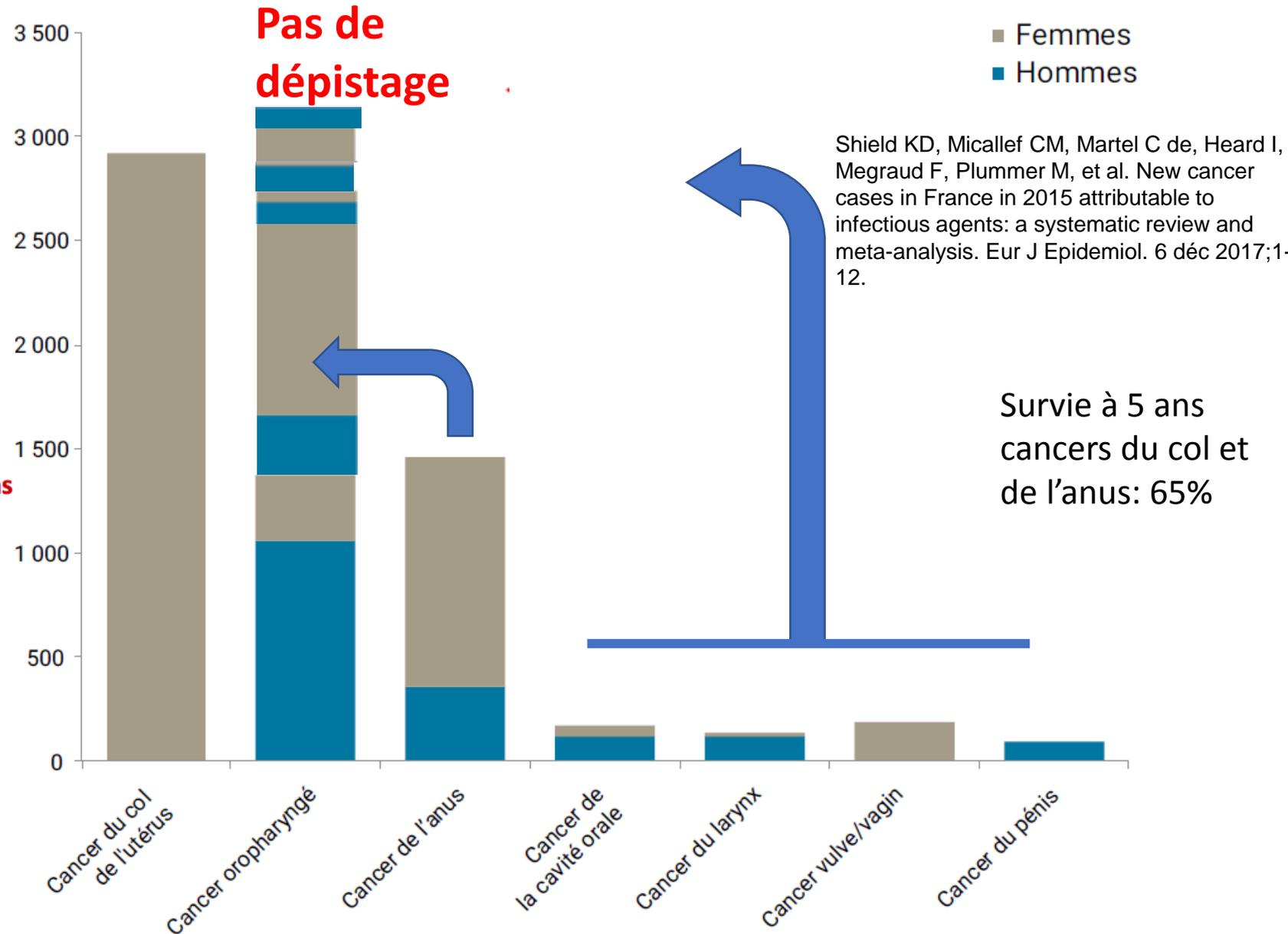
1- Hartwig et al. 2017 Suppl. material. *Inf Ag Cancer* 2017
 2- Hartwig et al. 2015. Suppl. material. *PapillomavirusResearch*1(2015)90-100
 3- Shield et al 2018. *European Journal of Epidemiology*
 4 - INCA . *E-cancer. Vaccination anti-HPV et cancer du col de l'utérus. Avril 2017* <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-le-cancer-du-col-de-l-uterus>

HPV : pas de dépistage en dehors du col de l'utérus

Poids du cancer du col et des anomalies cervicales en France



1. Arbyn M. et col. *Ann Oncol* 2011;22(12):2675-86 2. Bergeron C, et al. *BEH* 2007; 1:4-6.



Nombre estimé de nouveaux cancers liés aux HPV (France 2015)

L'appel des 50 en mars 2019

Académies, ligues et institutions



Collèges professionnels



Sociétés Médicales



Associations, Sociétés spécialisées, Groupe Scientifiques



Syndicats médicaux



Associations de patients et de dépistage



Infections et cancers dus aux papillomavirus (HPV) en France
« Appel des 50 » : Académies, Collèges, Sociétés et Syndicats médicaux¹
pour un dépistage et une vaccination universelle contre le papillomavirus
soutenu par des personnalités médicales et 6 associations de parents et de dépistage

Communiqué de presse
Le 20 mars 2019

Le papillomavirus est responsable de nombreux cancers et d'autres maladies touchant l'homme et la femme. Si la France a réalisé un premier pas avec la généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, les sociétés médicales signataires, regroupées dans un collectif scientifique, insistent aujourd'hui sur l'urgence :

- d'organiser un dépistage efficace (accès, utilisation des tests HPV),
- d'augmenter la couverture vaccinale des populations déjà ciblées en rétablissant activement la vérité scientifique et donc la confiance vis-à-vis de ces vaccins actifs et très bien tolérés,
- de lancer la vaccination universelle gratuite ou remboursée, sans distinction de sexe ou de risque, pour protéger filles et garçons, réduire les inégalités et participer, avec les autres pays, à l'élimination des cancers HPV induits, en suivant la recommandation de l'OMS.

Schéma vaccinal GARDASIL9®

Vaccination de routine

- 11-14 ans filles et garçons **M0 M6**
- Dès l'âge de 9 ans si candidat(e) à une greffe d'organe solide : **M0 M2 M6**

Vaccination de rattrapage

- 15-19 ans filles et garçons : **M0 M2 M6**
- Jusqu'à 26 ans pour HSH : **M0 M2 M6**

Messages clairs et incitatifs

- La vaccination doit être évoquée au RDV vaccinal de 6 ans pour le RDV suivant
- Toute consultation chez les 11-19 ans doit être l'occasion de recommander le vaccin HPV
- **NON il n'y a pas besoin d'être vierge pour bénéficier du vaccin**
- **NON le fait de « faire attention » ou de ne pas avoir d'activité sexuelle ne protège pas des HPV**
- Pas d'immunité collective en France avec une CV à 24 % (4^e place en queue de peloton pour la CV en Région Europe) : **0 vaccin = zéro protection**
- **Le pronostic du cancer du col s'aggrave et 3 femmes meurent d'un CCU / jour.**
- **OUI il n'est jamais trop tard pour proposer le vaccin, même hors recos au-delà de 20 ans pour les femmes**

Estimation du nombre de cas évités par la vaccination de 80 % d'une cohorte* de 370 000 jeunes filles de 14 ans

Vacciner 142 jeunes filles évite ...



* Estimation réalisée d'après un modèle de Markov
Cohorte suivie à vie (85 ans) et bénéficiant d'une prévention par dépistage + vaccination - couverture vaccinale = 80 %
Paramètres vaccinaux : efficacité = 100% sur les HPV 6, 11, 16, 18 - Durée de protection = vie entière. Bergeron C. et al. Abstract PS26-07, 24th IPV, Beijing 2007

Merci de votre attention

