

Vaccination anti - HPV

Efficacité en prévention du cancer du col de l'utérus : Quel critère d'évaluation ?

Choix d'un marqueur du cancer du col

	Infection Persistante	CIN 1	CIN 2/3
Précurseur obligé du cancer	Oui ²	Non ^{1,2}	Oui ^{1,2}
Marqueur proche du cancer	< 1% progresse vers le cancer ³	< 1% progresse vers le cancer ⁴	>14-22% CIN2 ou CIN3 progressent vers le cancer ⁴



**Critère d'évaluation OMS & FDA :
CIN 2/3 et AIS**

Examens réalisés à l'inclusion

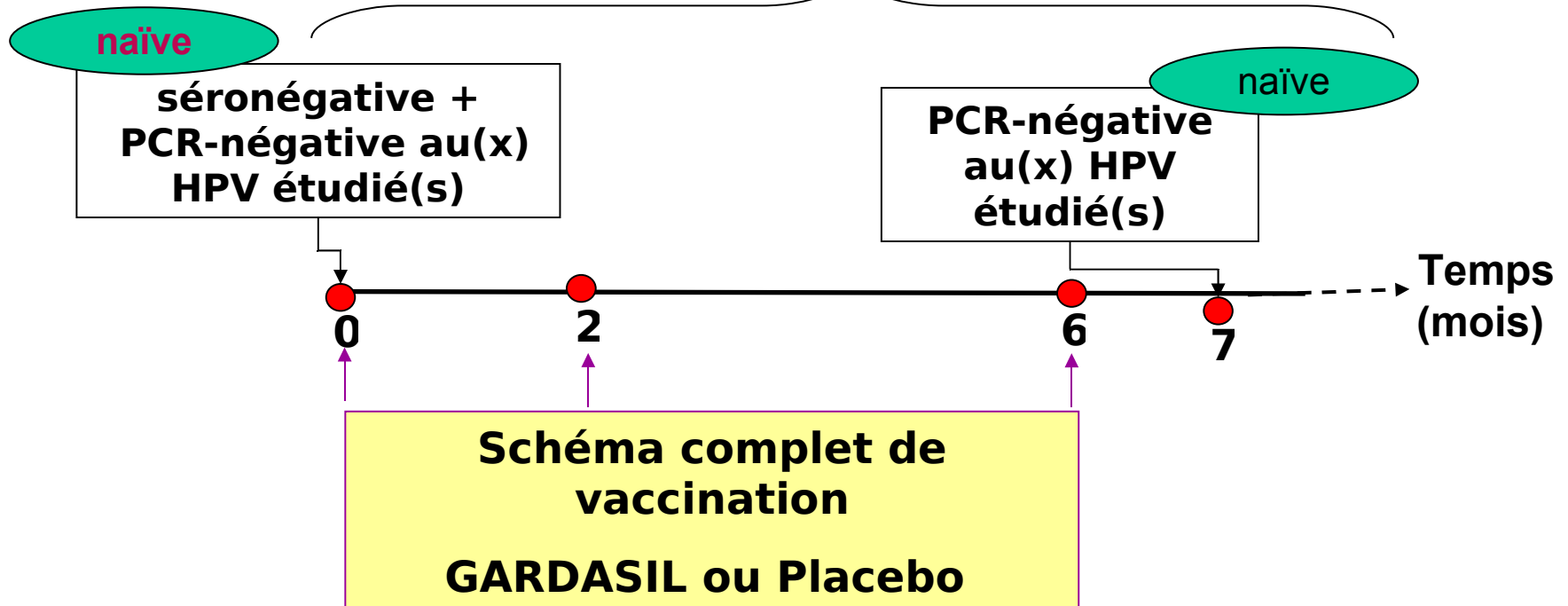
- Recherche d'une exposition antérieure au papillomavirus
 - Sérologie anti-HPV
 - Prélèvement cervical pour test HPV (génotypage)
- Recherche de lésions
 - Frottis
 - Colposcopie si frottis anormal

La randomisation Gardasil / Placebo avait lieu ensuite, sans attendre les résultats de ces examens

(Per Protocol Suceptible Population)

« Population cible per

protocole »
Aucune violation
du protocole



83% de la population randomisée (Lancet table 3)

Verrues génitales
Dysplasies vulvaires
Dysplasies vaginales
Dysplasies cervicales

associées aux papillomavirus

6/11/16/18

PREMIERS RESULTATS

ETUDE	Koutsky NEJM 2002	Harper Lancet 2004	Villa Lancet 2005
Types VL HPV	16	16,18	6, 11, 16, 18
Age	16-23	15-25	16-23
Calendrier	0-2-6	0-1-6	0-2-6
Durée de suivi	1,5 ans	1,5 ans	2,5 ans
Infections persistantes Efficacité (IC 95%)	94 (88-98)	100 (47-100)	90 (71-97)
Lésions intra épithéliales Efficacité (IC 95%)	100 (90-100)	93 (70-98)	100 (16-100)
Patientes	1533	1113	552

RESULTATS DE COHORTE

ETUDE	Paavonen Lancet 2007	Future II NEJM 2007
Types VL HPV	16,18	6, 11, 16, 18
Age	15-25	16-23
Calendrier	0-1-6	0-2-6
Durée de suivi	1,5 ans	3 ans
Lésions intra épithéliales Efficacité (IC 95%)	100 (74-100)	100 (12-100)
Patientes	18644	12167

FUTURE I : Efficacité sur les verrues génitales

Population Cible Per Protocol - Suivi moyen 3 ans

Critère	GARDASIL (n=2261)	Placebo (n=2279)	Efficacité (IC 95%)
Lésions vaginales et anogénitales externes à HPV6/11/16/18	0	60	100% (94-100)
Verrues génitales	0	48	100% (92-100)

s pour 100 personnes-années à risque.

FUTURE I :

Efficacité sur les VIN

Population Cible Per Protocol - Suivi moyen 3ans

Critère	GARDASIL (n=2261)	Placebo (n=2279)	Efficacité (IC 95%)
Lésions anogénitales externes à HPV6/11/16/18	0	60	100% (94-100)
VIN 2/3 ou VaIN 2/3	0	9	100% (49-100)

personnes-années à risque. Les sujets sont comptés une fois par ligne. Un sujet peut apparaître sur p

Garland SM et al. N Engl J Med. 2007;356:1928-43

Analyse combinée : Efficacité sur les VIN et VaIN

Population Cible Per Protocol - Suivi moyen 3 ans

Critère	GARDASIL (n=7811)	Placebo (n=7785)	Efficacité (IC 95%)
VIN 2/3 ou VaIN 2/3	0	15	100% (72-100)
VIN 2/3	0	8	100% (42-100)
VaIN 2/3	0	7	100% (31-100)

personnes-années à risque. Les sujets sont comptés une fois par ligne. Un sujet peut apparaître sur p

Verrues génitales
Dysplasies vulvaires
Dysplasies vaginales
Dysplasies cervicales
associées aux papillomavirus
6/11/16/18

Efficacité > 90% (et significative /placebo) chez les femmes
naïves

d'infection à HPV 16 et 18 à l'inclusion avec un recul de 1,5 ans à
3 ans. Prolongement de leur efficacité à 5 ans sur la prévention
des infections persistantes (95%) et des dysplasies cervicales
induites par les HPV concernés

NP1

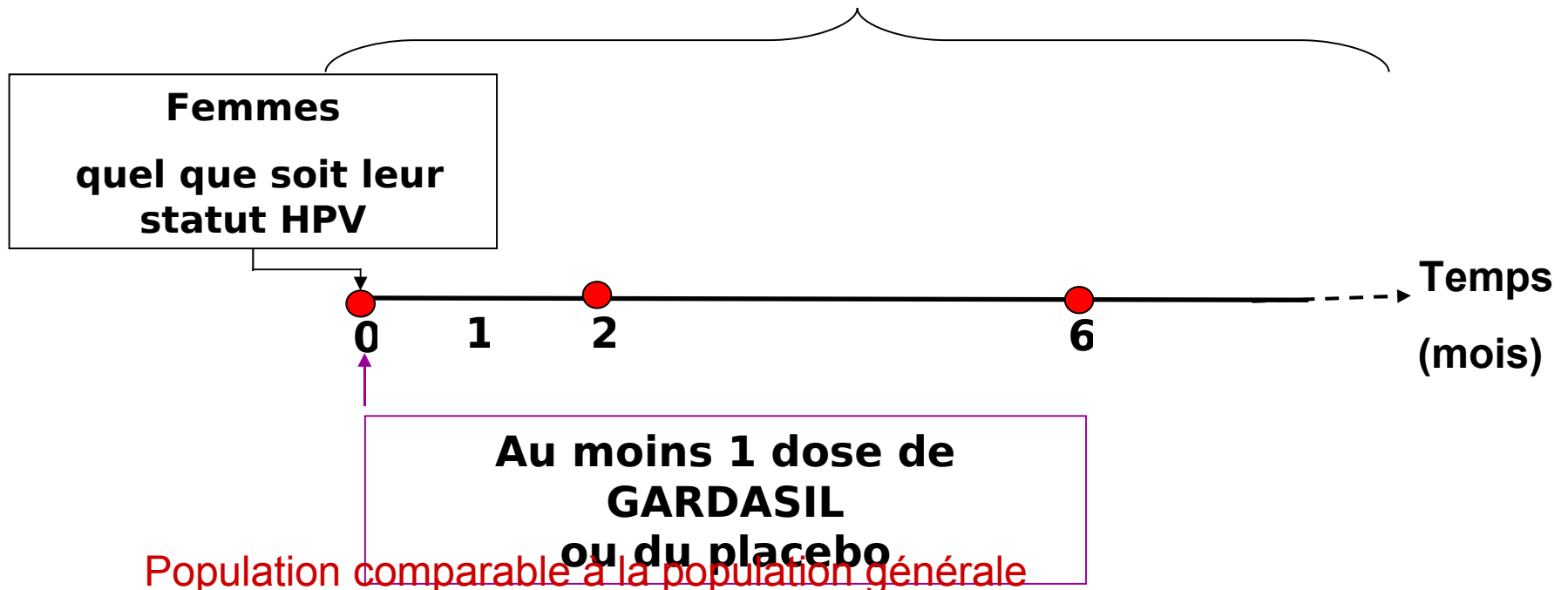
Infections antérieures

Populations d'évaluation d'efficacité

Population en Intention de Traiter

Toutes femmes ayant reçu au moins 1 dose de vaccin.

Violations possibles du protocole



100% de la population randomisée (Lancet table 3)

Effacité vaccination bivalente sur CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ

Statut femmes à l'inclusion	Vaccin (n=6087) CIN > 2 (%)	Placebo (n=6080) CIN > 2 (%)	Réduction des CIN>2% (95 IC)
Séronégative et PCR <0	1/5305 (< 0,1)	1/5260 (0,3)	98 (86 – 100)
Séronégative et PCR >0	33/423 (2,9)	35/402 (10,6)	10,6 (< 0-46)
Séropositive et PCR <0	0/498 (0)	4/524 (0,3)	100 (< 0-100)
Séropositive et PCR >0	47/298 (6,1)	52/332 (6,2)	1,2 (< 0-35)

The Future II study group NEJM 2007

Infections antérieures

Inefficacité chez femmes séropositives
pour HPV 16 ou 18 et ADN négatif ou positif
pour prévenir les dysplasies cervicales viro-induites
NP2

Une Protection croisée est elle
possible?

Cancer-Causing HPV Species

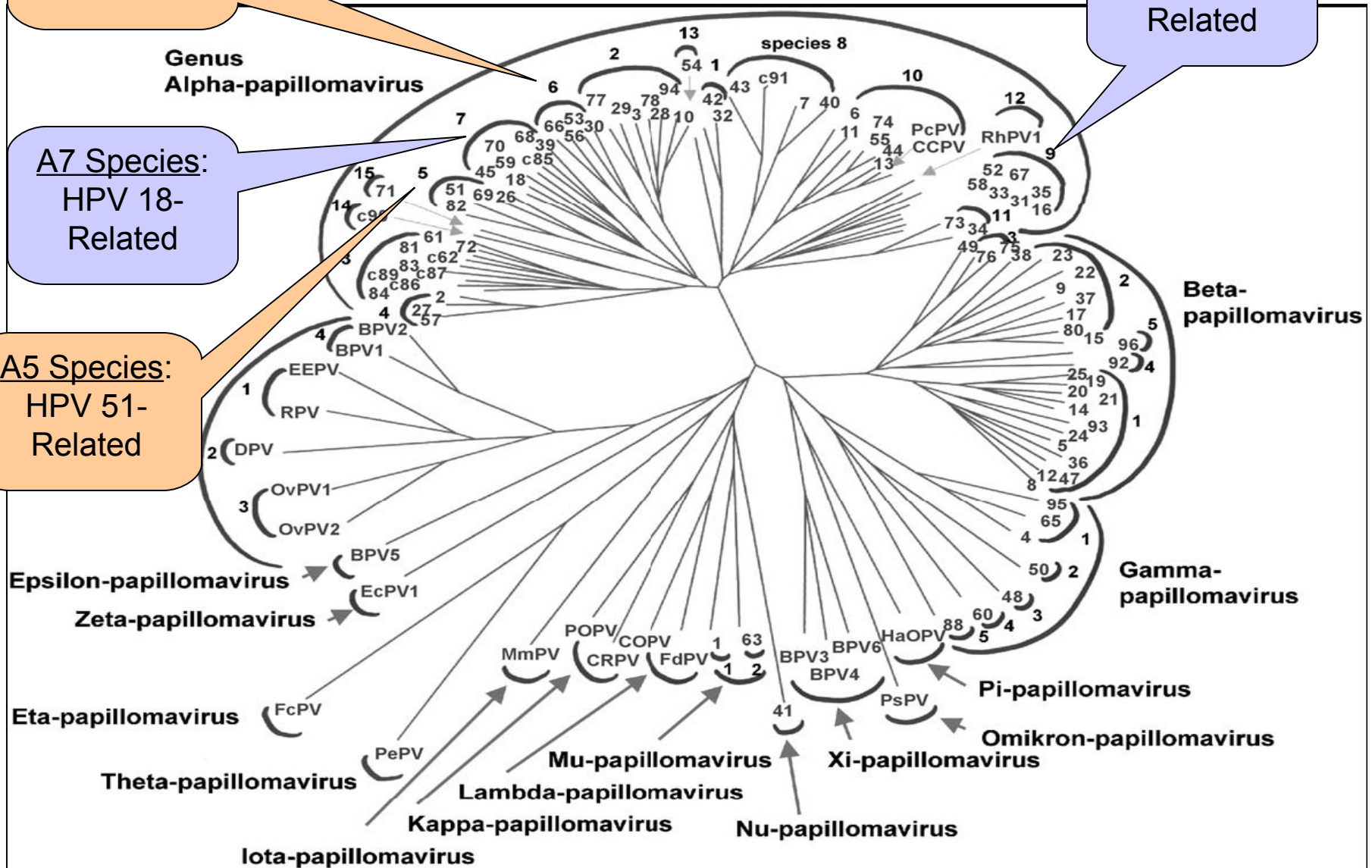
HPV Phylogenetic Tree

A6 Species:
HPV 56-
Related

A9 Species:
HPV 16-
Related

A7 Species:
HPV 18-
Related

A5 Species:
HPV 51-
Related



Données de Protection croisée



Efficacité
sur les
lésions

Efficacité
Sur
l'infection

Efficacité
In vitro

Protection croisée contre les lésions

La vaccination avec un type donné d'HPV induit des anticorps spécifiques capables de protéger contre des lésions cliniques (notamment CIN 2-3) causées par d'autres types d'HPV

Protection croisée contre l'infection

La vaccination avec un type donné d'HPV induit des anticorps spécifiques capables de protéger contre l'infection par d'autres types d'HPV

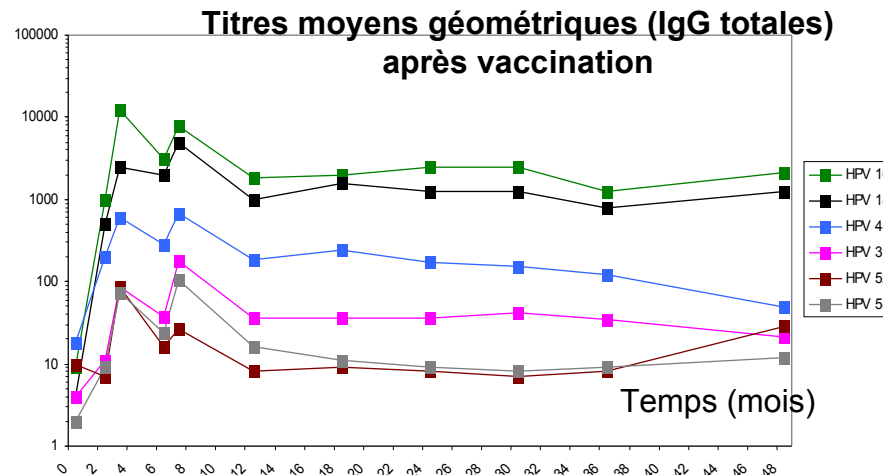
Neutralisation croisée

La vaccination avec un type donné d'HPV induit des anticorps spécifiques capables de neutraliser le potentiel infectieux d'autres types d'HPV

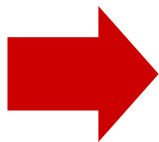
Réactivité croisée

Neutralisation et protection croisées

- Etudes préliminaires Gardasil® : neutralisation croisée
 - Gardasil induit la production d'anticorps liant d'autres types que les types 6,11,16,18 ⁽¹⁾



- Ces anticorps neutralisent *in vitro* des pseudovirus de type 31 et 45 ^(2,3)



Gardasil® induit la production d'anticorps neutralisants anti HPV 31 et 45

EFFICACITE QUADRIVALENT sur CIN 2/3 AIS

HPV	Efficacité (%)
Infection persistantes	
HPV 31/45	45 (18-63)
HPV 431/33/45/52/58	28 (7-44)
CIN 2/3 - AIS	
HPV 31/45	62 (10-85)
HPV 31/33/45/52/58	43 (7-66)

Neutralisation et protections croisées

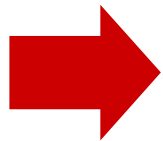
- Etude préliminaire Vaccin bivalent : protection croisée?

	Vaccine			Placebo			Vaccine efficacy (%) (95% CI)
	Total women	Women reporting ≥1 event of HPV 45, HPV 31, HPV 33, HPV 52, or HPV 58 and who did not report the same event in initial study	Event rate (95% CI)*	Total women	Women reporting ≥1 event of HPV 45, HPV 31, HPV 33, HPV 52, or HPV 58 and who did not report the same event in initial study	Event rate (95% CI)*	
HPV 45	528	1	0.1 (0.0 to 0.4)	518	17	1.2 (0.7 to 1.9)	94.2 (63.3 to 99.9)
HPV 31	528	14	0.9 (0.5 to 1.6)	516	30	2.1 (1.4 to 3.0)	54.5 (11.5 to 77.7)
HPV 33	529	12	0.8 (0.4 to 1.4)	519	13	0.9 (0.5 to 1.5)	8.6 (-117.3 to 61.9)
HPV 52	524	40	2.8 (2.0 to 3.8)	515	48	3.5 (2.6 to 4.6)	18.6 (-26.5 to 47.8)
HPV 58	529	14	0.9 (0.5 to 1.6)	517	16	1.1 (0.6 to 1.8)	14.0 (-87.9 to 61.1)

*Per 100 person-years: number of cases divided by accrued person-time.

Table 7: Vaccine efficacy against incident infection with HPV 45, HPV 31, HPV 52, HPV 33, and HPV 58 in cervical samples from intention-to-treat analyses

– Critère principal = Infection incidente à HPV



Doit être confirmé par des preuves d'efficacité clinique en prévention des lésions et cancers liés aux

EFFICACITE BIVALENT sur infections persistantes (ITT)

HPV	Efficacité (%)
HPV 16	84 (73-91)
HPV 18	74 (49-88)
HPV 45	60 (3-85)
HPV 31	36 (1-60)
HPV 33	37 (10-64)
HPV 52	32 (35-52)

Une Protection croisée est elle possible?

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 NP2

EFFETES INDESIRABLES

	Bivalent (Cervarix ^o)	Témoin (Havrix ^o)	Quadrivalent (Gardasil ^o)	Témoin (placebo)
Réactions locales				
douleurs	91%	78%	83%	76%
rougeur, oedème	86%	47%	84%	78%
réaction générale	58%	54%	61%	60%
Effets indésirables graves				
tous	3,5%	3,5%	0,7%	0,9%
attribués à la vaccination	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%

The future II study group NEJM 2007

The future II study group Lancet 2007

RISQUE MATERNO - FOETAL

	Bivalent (Cervarix ^o)	Témoin (Havrix ^o)	Quadrivalent (Gardasil ^o)	Témoin (placebo)
Grossesses observées	665	685	1598	1627
Grossesses en cours	201 (30%)	233 (34%)	283 (18%)	290 (18%)
Grossesses terminées	464	452	1315	1337
Pertes foetales	153 (33%)	144 (32%)	447 (34%)	489 (37%)
Avortements spontanés	66 (14%)	51 (11%)	301 (23%)	322 (24%)
Interruptions de grossesse	87 (19%)	93 (21%)	146 (11%)	167 (13%)
accouchements	274 (59%)	272 (60%)	868 (66%)	848 (63%)
Enfants normaux	270 (58%)	264 (58%)	802 (61%)	795 (59%)
Enfants anormaux	4 (0,9%)	8 (1,8%)	64 (5%)	50 (3,7%)
Anomalies. congénitales	ND	ND	20 (1,5%)	15 (1,1%)
Autres anomalies	ND	ND	44 (3,5%)	35 (2,6%)

Paavonen J. Lancet 2007

The Future II study group NEJM 2007

Quelle durée de protection?

GARDASIL® résultats d'efficacité –

Analyses complémentaires¹

Efficacité jusqu'à 5 ans après inclusion

Extension Protocole 007 – Population Per-Protocole

(Tous les sujets ont été inclus pour 3 ans de suivi et 241 sujets ont été inclus pour un suivi de 5 ans)**

Evènement associé à HPV 6, 11, 16 ou 18	GARDASIL® (N = 277)		Placebo (N = 275)		Efficacité	IC 95%
	n	Cas	n	Cas		
Infections persistantes ou Maladies*	235	2	233	46	95,8%	(83,8- 99,5)
Infections persistantes	235	2	233	45	95,6%	(83,3- 99,5)
Maladies*	235	0	233	6	100%	(12,4- 100)
CIN 1–3	235	0	233	3	100%	(<0- 100)
Condylomes	235	0	233	3	100%	(<0- 100)

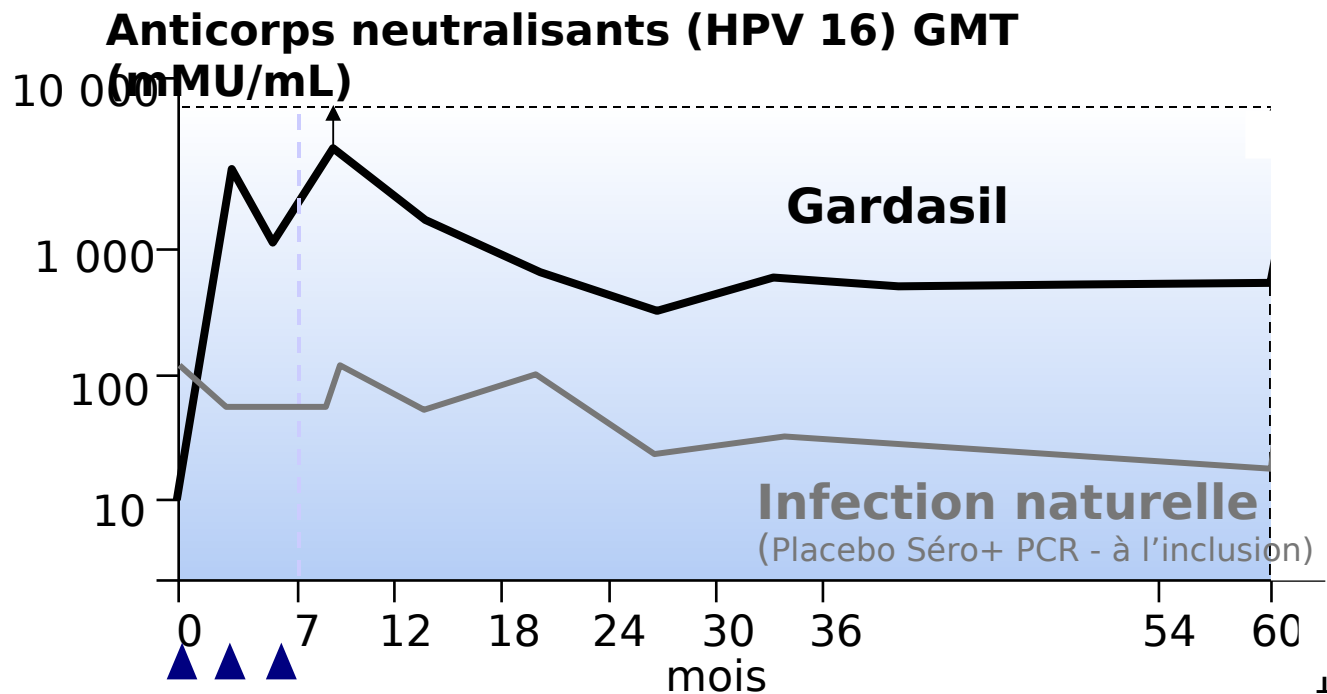
Le vaccin a été administré aux mois 0, 2 et 6. *Maladies = néoplasies cervicales intra épithéliales et lésions génitales externes

**Un sous-groupe de 241 sujets (114 GARDASIL® and 127 placebo) ont eu un suivi jusqu'à 5 ans après la

11ère dose. Costa RLR, Petta CA 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

Immunogénicité de Gardasil

- Une réponse hautement immunogène
- Qui persiste jusqu'au 60e mois au moins*



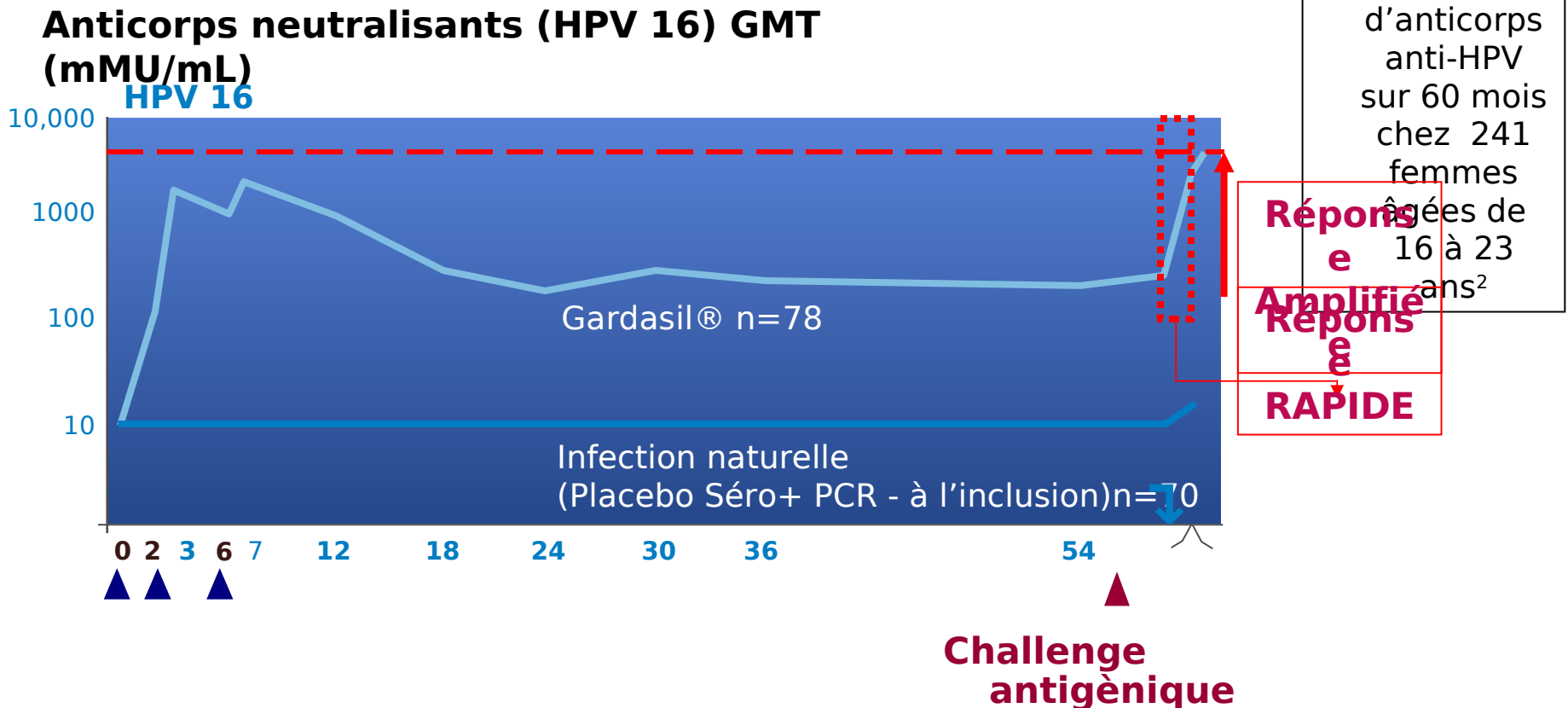
Etude 007 :
Suivi des
taux
d'anticorps
anti-HPV
sur 60 mois
chez 241
femmes
âgées de
16 à 23
ans²

* À partir de la 1re dose

Olsonn SE Vaccine. 2007 ;25(26):4931-9

Immunogénicité de Gardasil

- Gardasil induit une mémoire immunitaire



DUREE DE PROTECTION

ETUDE	Mao Obst Gyn 2007	Harper Lancet 2006	Villa BJC 2006
Types VL HPV	16	16,18	6, 11, 16, 18
Age	16-23	15-25	16-23
Calendrier	0-2-6	0-1-6	0-2-6
Durée de suivi	3,5 ans	4,5 ans	5 ans
Infections persistantes Efficacité (IC 95%)	94 (88-98)	100 (34-100)	96 (83-100)
Lésions intra épithéliales Efficacité (IC 95%)	100 (65-100)	100 (42-100)	100 (12-100)
Patientes	2392	776	552

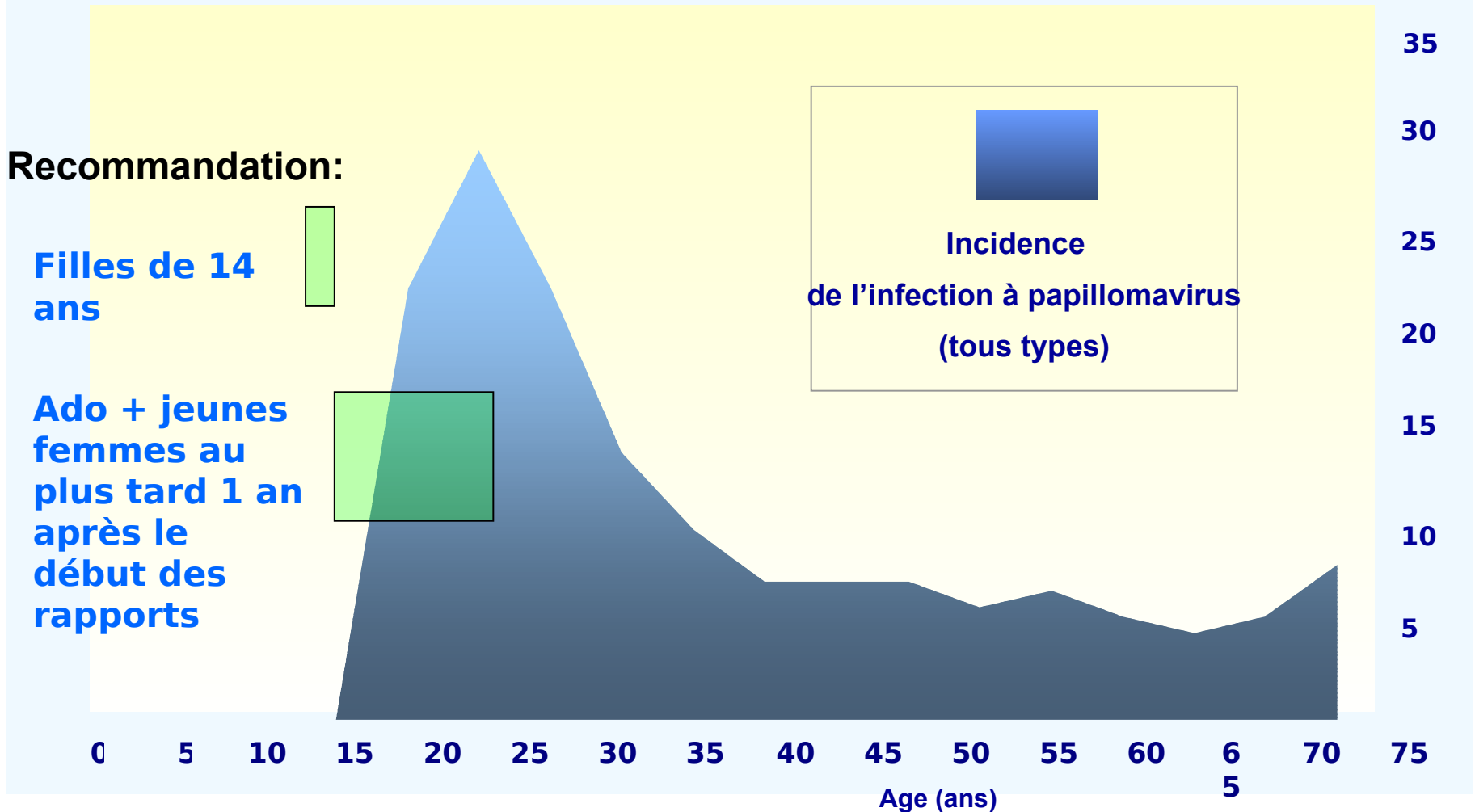
Quelle durée de protection?

Induction d'une immunité humorale stable et durable (4 ans de recul), supérieure à celle obtenue après infection naturelle et clairance virale. Le maintien de l'immunité et de l'efficacité des vaccins au delà de 5 ans doit être confirmée

NP1

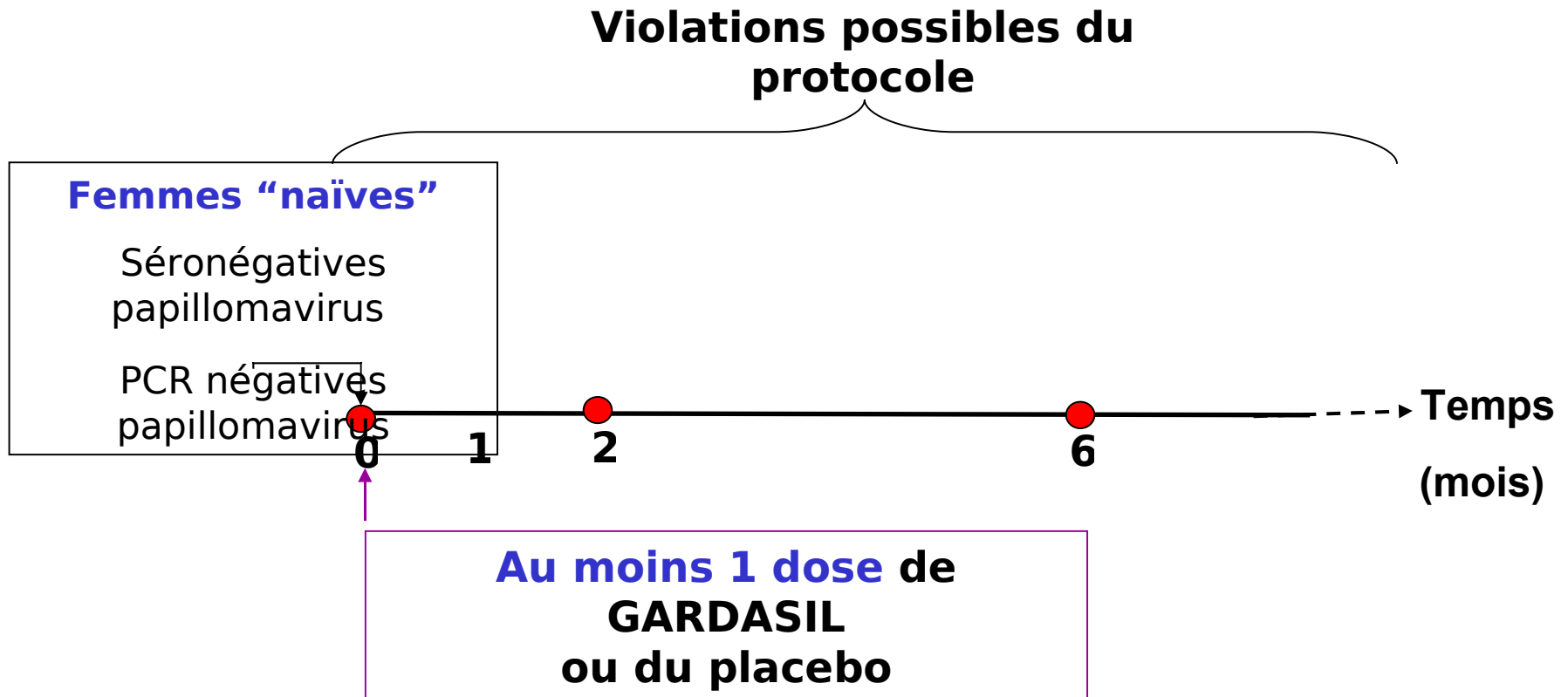
Qui vacciner?

Qui vacciner?: La vaccination devrait précéder l'infection au papillomavirus



Unrestricted Susceptible Population « **population cible non restreinte** » (CNR)

Population comparable à une **population d'adolescentes** n'ayant eu aucun contact avec le virus (ex: **population des recommandations France**)



95% de la population randomisée (Lancet table 3)

Qui vacciner?

L'immunogénicité de la vaccination:

- démontrée chez les jeunes femmes < 26 ans (NP1)
- 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 (NP2).

Pourrait prévenir les dysplasies et infections provoquées par HPV 16 et 18 chez les femmes ayant spontanément éliminé ces 2 virus (NP2)

Mais inefficaces chez les femmes porteuses d'un ADN viral 16 ou 18 ou ayant des lésions viro-induites (NP1)

RECOMMANDATIONS INSTITUTIONNELLES

Conseil supérieur d'Hygiène publique de France

Avis de la séance du 09 mars 2007

La vaccination des jeunes filles de 14 ans,

afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV, avec possibilité d'une prise en charge financière des ados sans avis parental

La proposition de vaccination 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 la vie sexuelle (proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif).

Conseil supérieur d'Hygiène publique de France

Avis de la séance du 09 mars 2007

Soit expliqué par le médecin et avant la vaccination

- la nécessité et les modalités du dépistage,
- le schéma de vaccination,
- l'absence préférable de grossesse au cours du mois suivant chaque injection,
- l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers,
- l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire

et qu'il soit remis un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage

De promouvoir le dépistage du cancer du col par une campagne de communication, d'information et de formation

COMPLEMENTARITE vaccination - dépistage

Recommandations HAS

Août 2007

Quel place pour le vaccin
Papillomavirus humain dans la
prévention du cancer du col?

Un vaccin (Gardasil^o) qui ne résout pas tout

- Pour les jeunes filles

(Comité technique des vaccinations – Conseil supérieur d'hygiène public de France : 09032007)

- Chez jeunes filles de 14 ans
- « en rattrapage, chez jeunes femmes de 15 à 23 ans sans RS ou au plus tard dans l'année suivant le RS
- SMR important chez jeunes femmes non infectées par les HPV du vaccin
- SMR modéré (ASMR III) dans prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitale
- Efficacité clinique non évaluée chez sujets masculins (immunogénicité démontrée)
- Aucun effet indésirable grave identifié

- Le dépistage du cancer du col reste indispensable

- durée de protection non connue après 5 ans
- 30% des cancers du col non liés à des HPV oncogènes autres que ceux du vaccin

European Medicines Agency

EMA

24/01/2008

- Survenue de décès de 2 femmes (18 et 19 ans) en Allemagne et Autriche après avoir reçu une dose de Gardasil^o
- Lien entre vaccin et décès non établi
- Causes des décès non identifiées
- 1 million de personnes vaccinées en Europe

EMA: rapport bénéfice/risque reste favorable

AFSSAPS

25/01/2008

- Survenue de décès de 2 femmes (18 et 19 ans) en Allemagne et Autriche après avoir reçu une dose de Gardasil^o
- 435 000 doses délivrées en France depuis novembre 2006 (remboursement depuis le 1/07/2007)
- Avis EMEA

Rapport bénéfice/risque reste favorable

Plan de Gestion des Risques

(Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV))

Académie Nationale de Médecine

11 décembre 2007

- Le dépistage du cancer du col utérin non remis en cause
- Reconsidérer l'âge de la primo-vaccination à 11-13 ans (meilleure immunogénicité, âge des premiers RS, autres pays européens, rôle du pédiatre)
- Efficacité de la vaccination de rattrapage 16-25ans moindre
- Contenu et qualité de l'information
- Etudes complémentaires:
 - Rapport coût-efficacité de la vaccination HPV
 - Durée de la protection vaccinale
 - Age des premiers rapports sexuels
 - Epidémiologie des HPV oncogènes (changement de répartition et de prévalence)
 - Evolution des lésions précancéreuses chez les vaccinées
 - Vaccination de garçons
 - Vaccination des personnes immunodéprimés

Haut Conseil de la Santé publique

14 décembre 2007

- Recommandations du CSHPF du 09 mars 2007
- Organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses sur l'ensemble du territoire
- Recommander préférentiellement le vaccin quadrivalent
- Mener des études d'impact de santé publique
- Mener des études de tolérance à long terme des adjuvants

RPC CNGOF

Décembre 2007

- Efficacité proche de 100% chez femmes naïves: lésions précancéreuses et vulvaires HPV 16 et 18 et condylomes acuminés HPV 6 et 11 (NP1)
- Renforcement des politiques de dépistage (NP1)
- Possible efficacité chez patientes anciennes infectées (sérologie > 0 et PCR < 0) (NP3)
- Absence d'efficacité chez femmes préalablement infectées (NP1)
- Réactions locales (90%) et syndromes grippaux (60%) (NP1)
- Pas d'effet délétère sur enfant ou mère si grossesse (NP1)
- Pas d'indication d'IMG ou de suspendre vaccination pendant grossesse (NP4)

RPC CNGOF

Décembre 2007

Points en suspens:

- Bénéfice individuel à vacciner des femmes susceptibles d'avoir été infectées
- Durée d'efficacité de la vaccination
- Tolérance à long terme à l'échelle d'une population
- Vaccination des garçons (diminution de la contamination, autres cancers HPV induits)
- Vaccinations des patients immunodéprimés
- Diffusion de la vaccination dans PVD

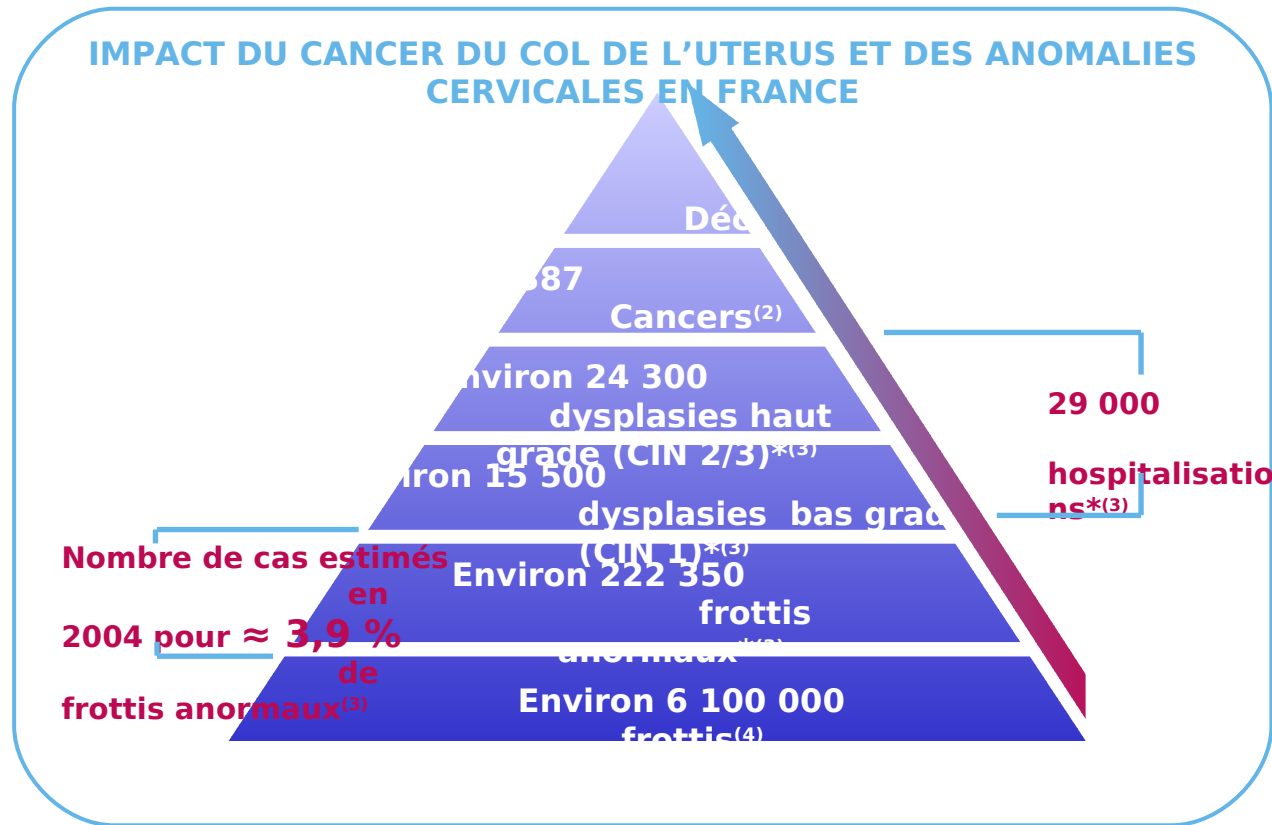
RPC CNGOF

Décembre 2007

Conclusion

- Efficacité des vaccins HPV-16 et 18 vs lésions induites et de l'infection persistante chez les patientes naïves avec une bonne tolérance (grade A)
- Vaccin non thérapeutique chez porteuses ou ayant déjà des lésions associées aux virus 16 et 18 (grade A)
- Nécessité de se conformer aux recommandations vaccinales françaises (grade A)
- Développer le dépistage organisé des lésions cervicales dans le cadre d'une politique de prévention globale primaire (A)

De nombreuses femmes concernées par les papillomavirus, au-delà du seul cancer



Monde = 500 000 K col / an 270 000 décès 80% dans PVD

* Estimations pour 2004

1. InVS. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances. *Maladies chroniques et traumatismes*. Janvier 2004.

2. InVS 2003 - Cas incidents et décès estimés par localisation et par tranche d'âge, chez la femme en 2000.

http://www.invs.sante.fr/estimations_cancer/index.htm (consulté le 07 11 2006)

3. P. F. G. C. M. A. D. E. H. (2007). Les Anomalies cervicales et le cancer du col de l'utérus. *Revue de gynécologie-obstétrique (GYN)*, 2004, 10.

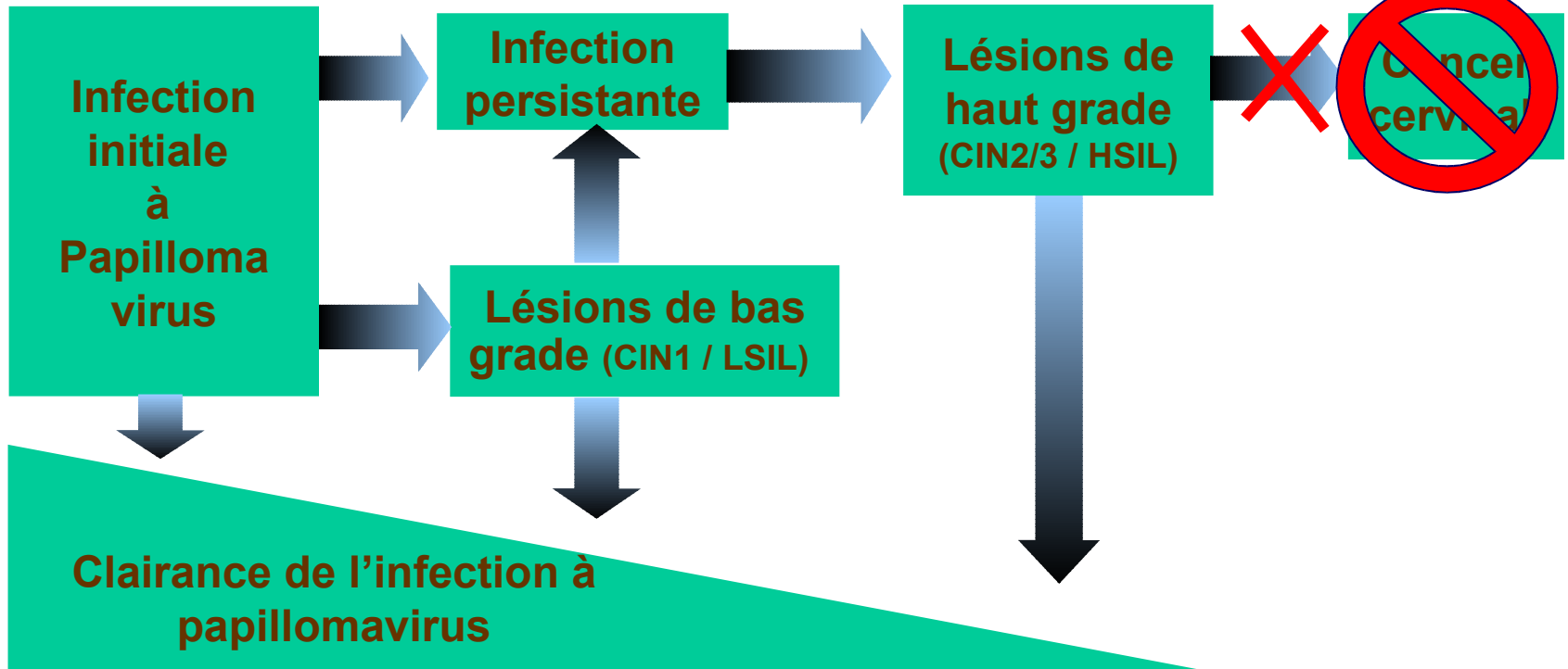
Dépistage : Prévention secondaire

Infection locale Lésions précancéreuses Cancer cervical

1ère année

Jusqu'à 5 ans

10 ans et +



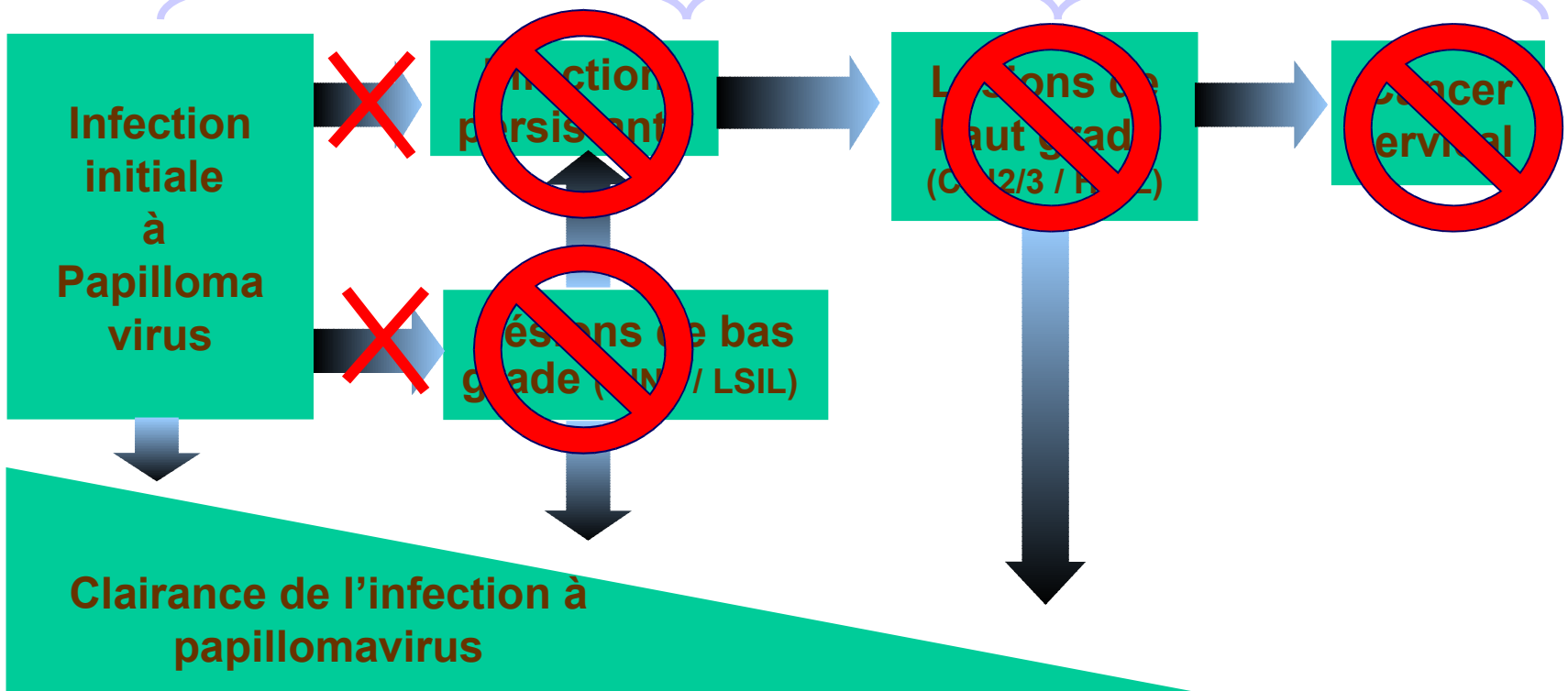
Vaccination : Prévention primaire

Infection locale Lésions précancéreuses Cancer cervical

1ère année

Jusqu'à 5 ans

10 ans et +



Impact en Santé Publique

- Pays développés
 - diminution des lésions précancéreuses
 - Diminution de la morbidité
 - Stabilité des cancers du col (population défavorisée)?
 - Stabilité de la mortalité?

- Pays en voie de développement
 - diminution des cancers du col
 - Diminution de la mortalité par cancer du col?