



# Les vaccins contre les *Human PapillomaVirus* (HPV)

*O. Epaulard*

*Infectiologie, CHU Grenoble Alpes*

*Pas de conflit d'intérêt à déclarer*

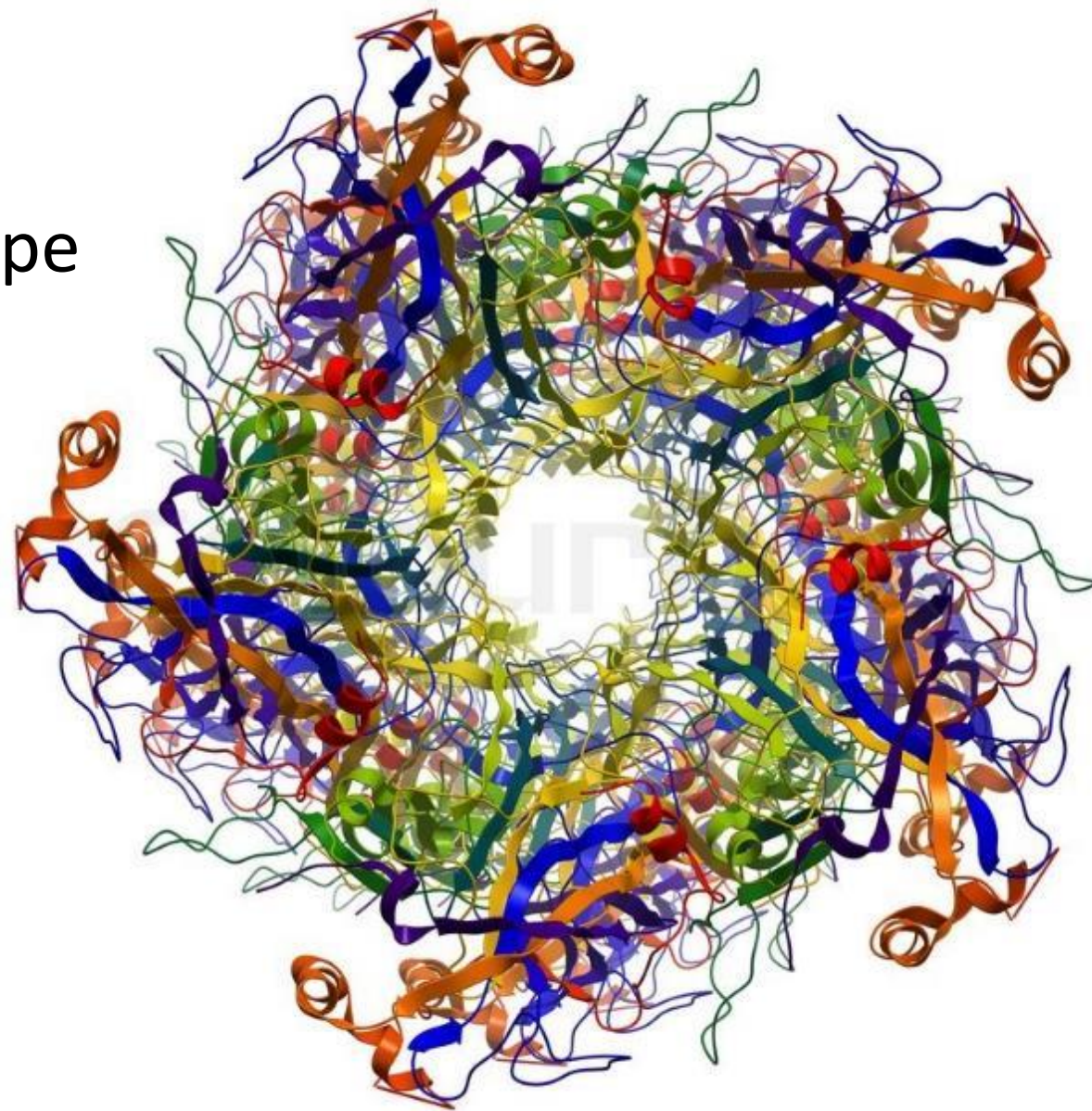
# Pourquoi un vaccin ?

- Parce que les anticorps provoqués par l'infection elle-même ne sont pas protecteurs
- Parce qu'empêcher l'infection dans la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> décennie de vie permet d'éviter un cancer dans les décennies suivantes
- Parce que relativement peu d'HPV sont responsables de beaucoup de cas de cancers
  - Il n'y a pas besoin de protéger contre *tous* les HPV
- Parce que l'effet « altruiste » autant qu' « égoïste » d'un tel vaccin est évident

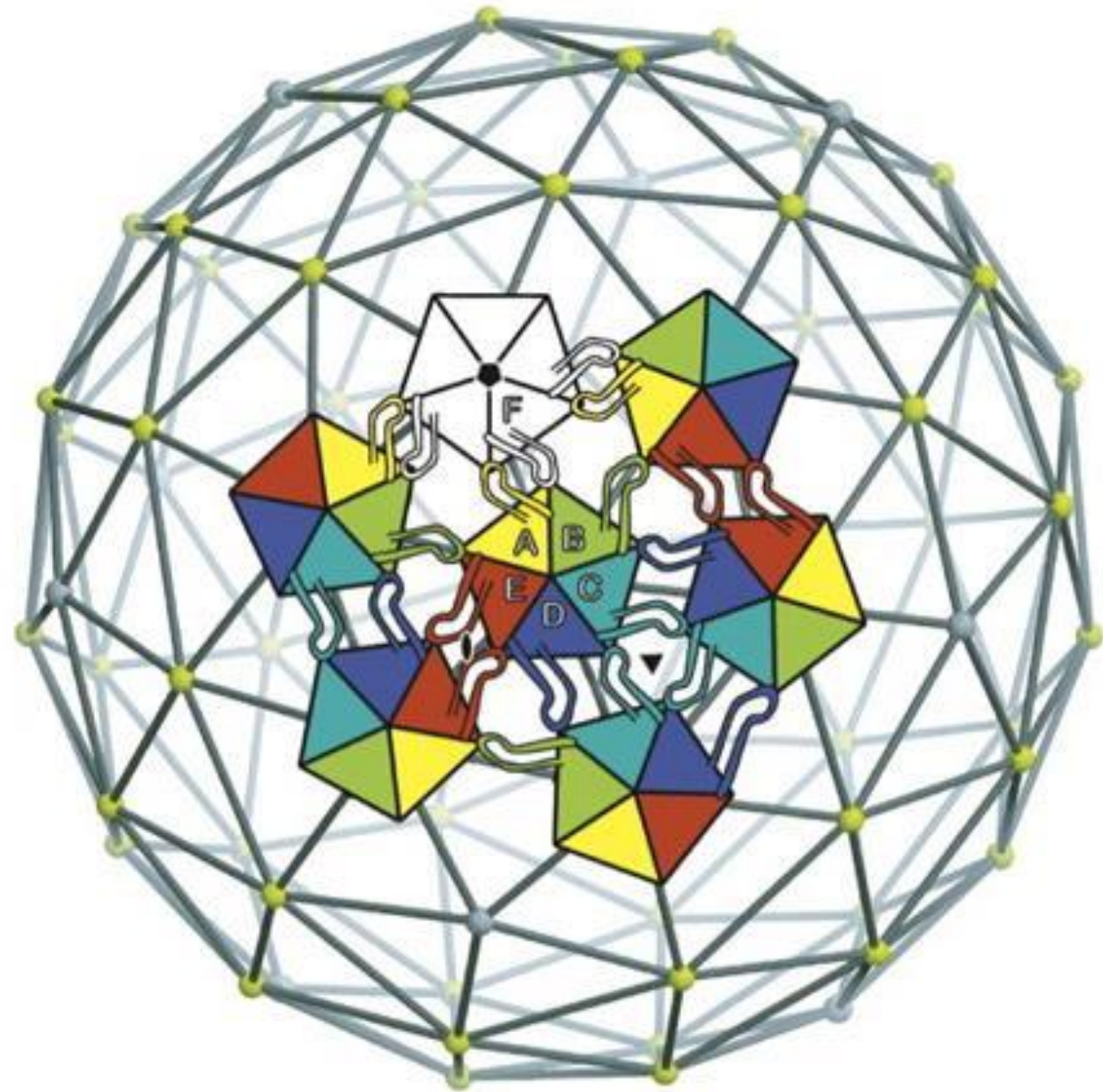
Cible vaccinale :  
une protéine de la capside virale, **L1**



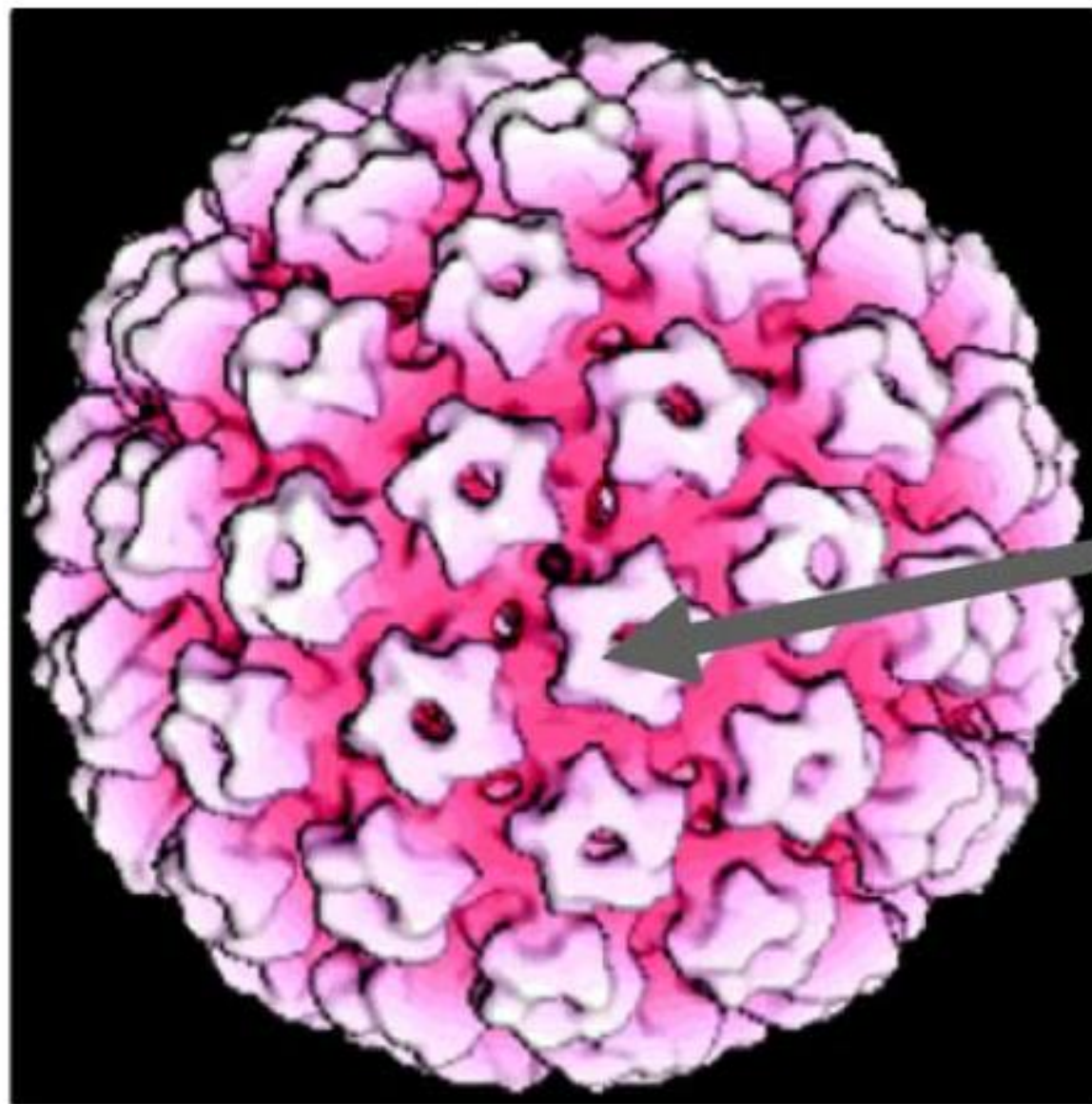
Cette protéine s'assemble par groupe de 5



Et ces groupes de 5 s'assemblent pour former la capsid virale



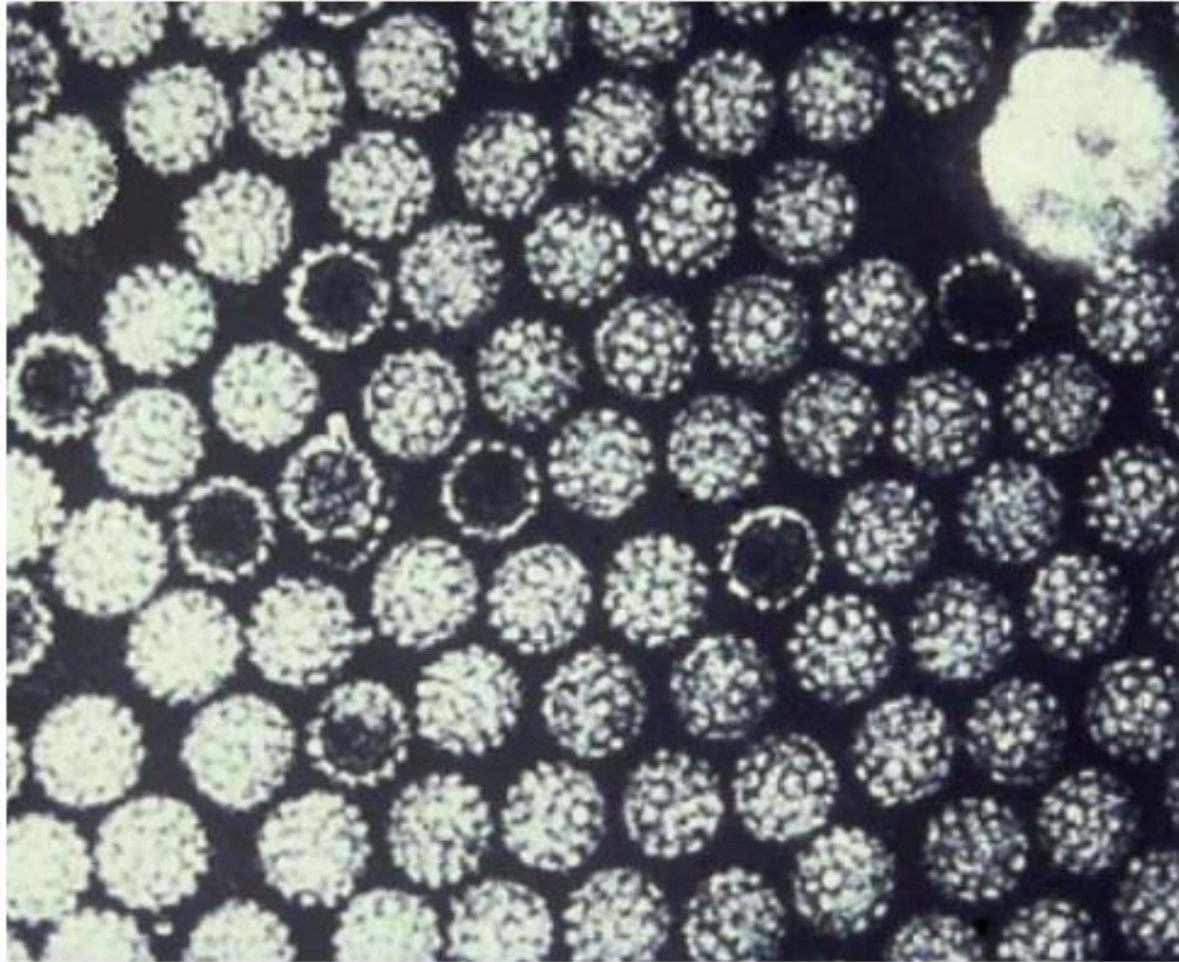
**papillomaviruses**



**L1 pentamer**



## Les protéines de capside produites *in vitro* s'assemblent spontanément en *virus-like particles*



- Ces capsides virales vides (elles ne contiennent pas d'ADN ou d'autres protéines viral(es) permettent d'obtenir des anticorps très efficaces contre le virus « entier » naturel
- Ces particules n'ont aucun pouvoir infectant



# Deux vaccins sont disponibles en France

- **Cervarix<sup>®</sup>** :
  - HPV 16 et 18
  - Adjuvant : aluminium + monophosphoryl lipide A
- **Gardasil<sup>®</sup>** puis **Gardasil9<sup>®</sup>** :
  - HPV 6, 11, 16 et 18, puis 31, 20, 45, 52, 58
  - Adjuvant : aluminium

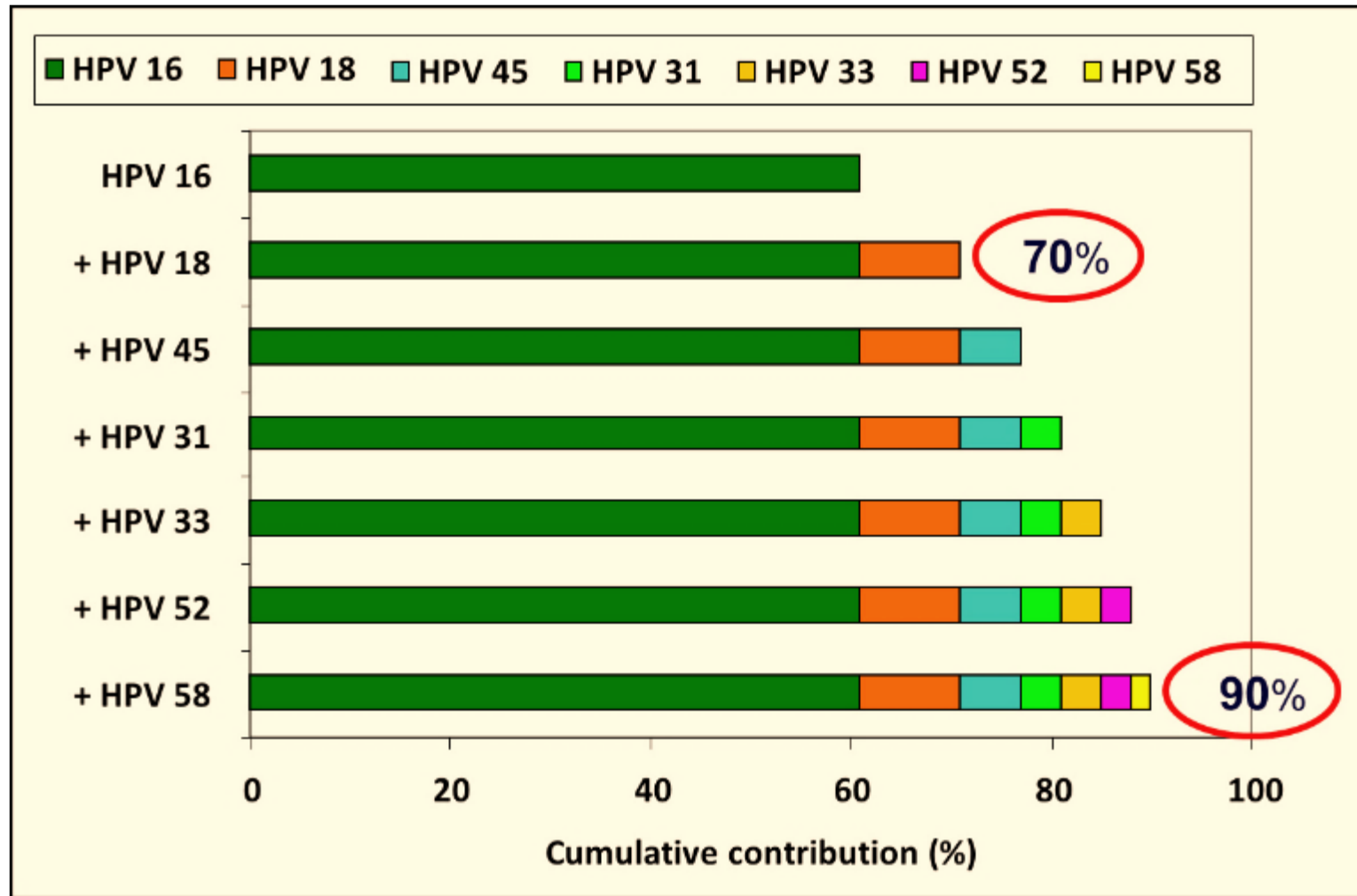
*16 et 18 : responsables de 70% des cancers du col utérin*

*16 et 18 + 31-20-45-52-58 : 90% des cancers du col utérin*

*6 et 11 : responsables de condylomes*

# Cancers du col de l'utérus dans le monde

Contribution des 9 serotypes à haut risque



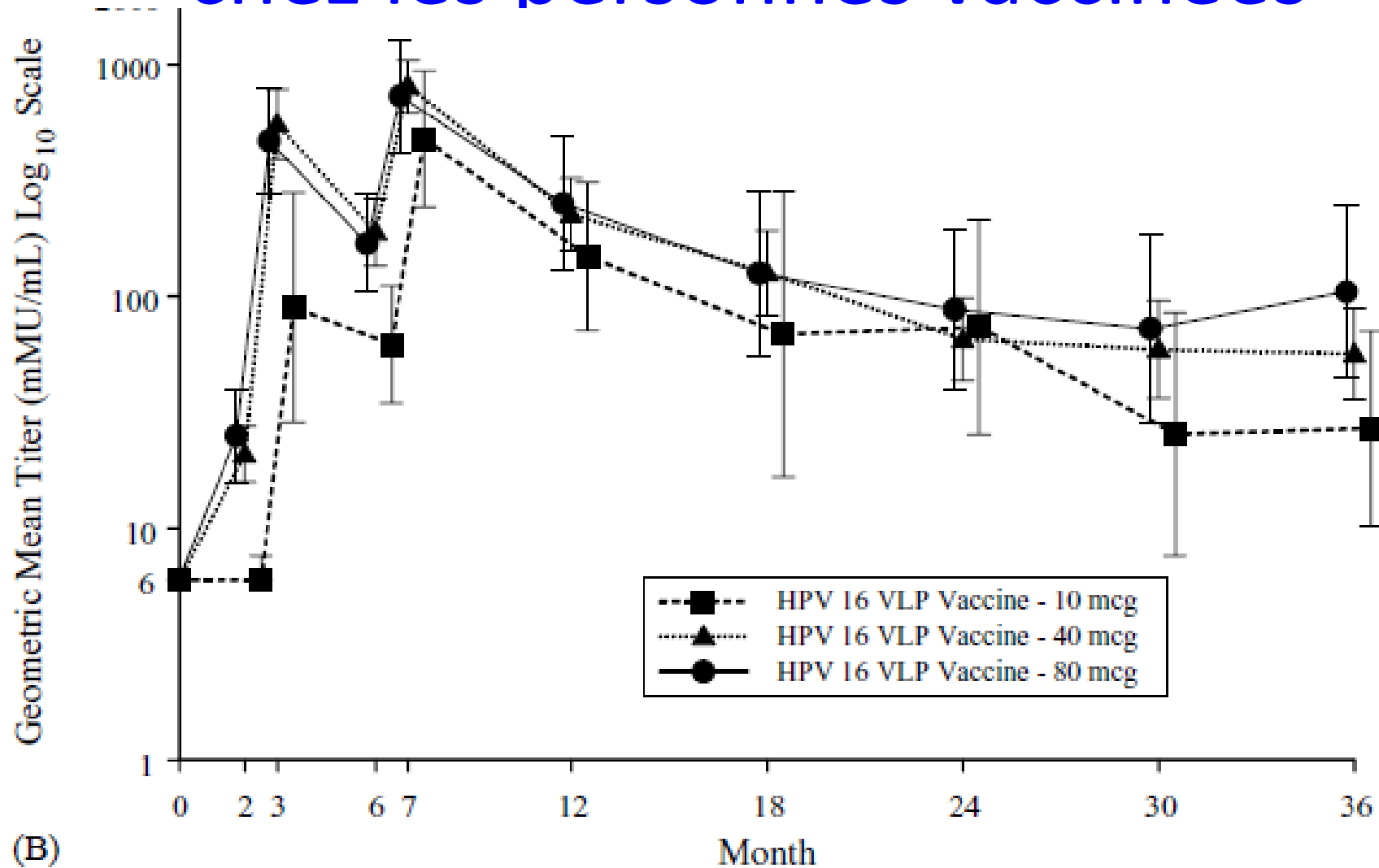
# Mécanismes de protection

- Le vaccin induit des anticorps
  - Dans le plasma
  - Et dans les sécrétion muqueuses
- Si un virus parvient aux niveau des muqueuses : les anticorps opsonisent les protéines de capside, et les particules virales ne peuvent infecter les cellules locales
- Les anticorps sont par ailleurs peu efficaces pour éliminer une cellule déjà infectée : **le vaccin anti-HPV n'est pas un vaccin curatif**

# Évaluation de l'action d'un vaccin

- Immunogénicité
  - Capacité à générer une réponse immunitaire
  - But : que cette réponse immunitaire soit protectrice
- Protection contre l'infection
- Protection contre la maladie
- Protection contre la circulation de l'infection

# Production d'anticorps chez les personnes vaccinées



(B)

# Résumé des études d'efficacité sur l'infection

- Harper 2004 : 95% (vaccin divalent)
- Paavonen 2007 : 81% (vaccin divalent)
- Tabrizi 2012 : 73% (vaccin quadrivalent)
- Markowitz 2013 : 82% (vaccin quadrivalent)

*Le risque d'infection persistante par les HPV cancérigènes 16 et 18 est divisé entre 4 et 20 fois selon les études*

# Résumé des études d'efficacité sur l'apparition de condylomes

- Dans des pays comme l'Australie où le taux d'infection est élevé, le nombre de condylomes diminue dans la population (que l'on soit vacciné-e ou non)
- Les condylomes baissent même chez les hommes hétérosexuels non vaccinés
  - Ils bénéficient de la vaccination des femmes

# Australie (étude de Ali 2017) : condylomes

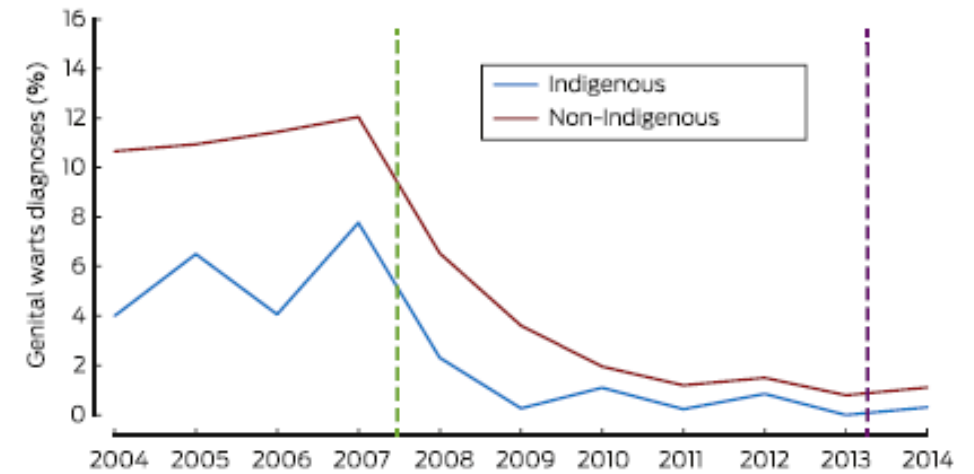
- Chez les femmes (couverture vaccinale 70%)
- La diminution s'observe dans la classe d'âge qui a été vaccinée

*215 599 sujets*

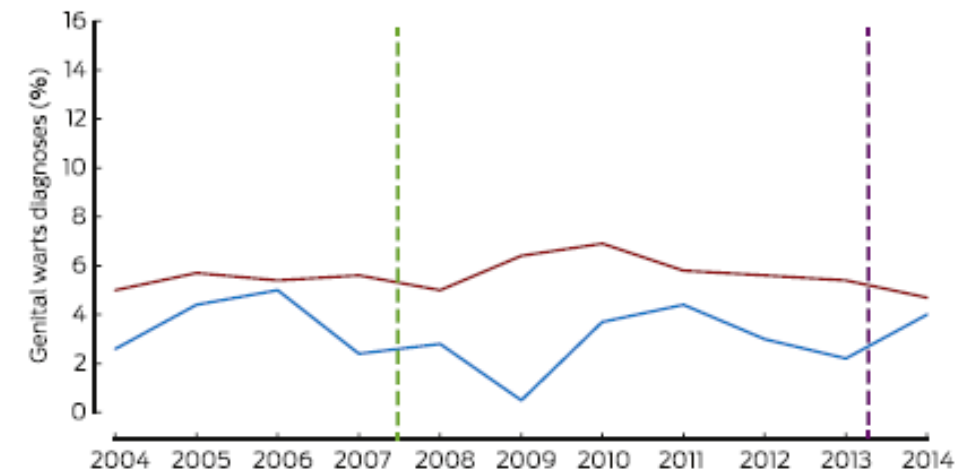
Vaccin quadrivalent

1 Proportion of Indigenous and non-Indigenous Australian-born women diagnosed with genital warts at first visit to a sexual health clinic, 2004–2014\*

A. Under 21 years of age



C. Over 30 years of age



\* The vertical lines indicate the start of the HPV vaccination programs for girls (2007) and boys (2013). ♦



# Australie (étude de Ali 2017) : condylomes

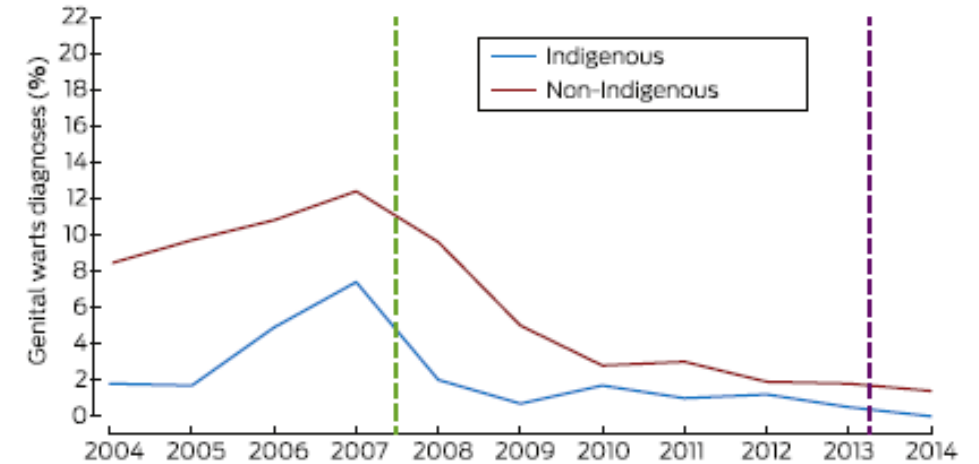
- Chez les hommes : la diminution s'observe chez les hétérosexuels (vaccination des garçons depuis 2013)

*215 599 sujets*

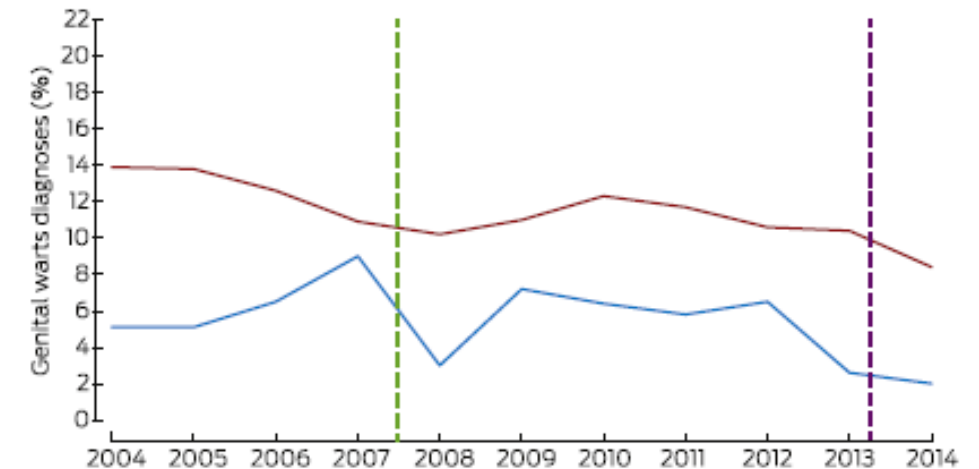
Vaccin quadrivalent

## 3 Proportion of Indigenous and non-Indigenous Australian-born men diagnosed with genital warts at first visit to a sexual health clinic, 2004–2014\*

### A. Under 21 years of age



### C. Over 30 years of age

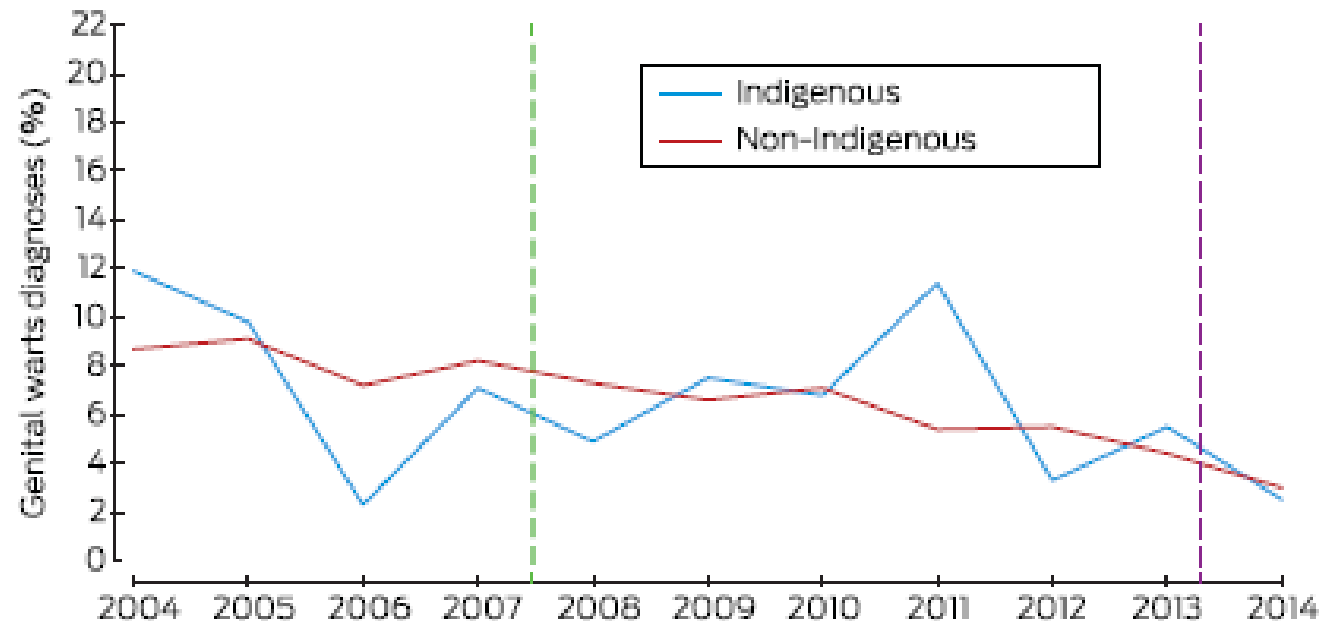


\* The vertical lines indicate the start of the HPV vaccination programs for girls (2007) and boys (2013). ♦

# Australie (étude d'Ali, 2017) : condylomes chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes

Etude réalisée lors d'une période où on ne vaccinait pas les hommes ; peu/pas de diminution observée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : ils ne « bénéficient » pas de la vaccination des femmes

4 Proportion of Indigenous and non-Indigenous Australian-born men who have sex with men diagnosed with genital warts at first visit to a sexual health clinic, 2004–2014\*

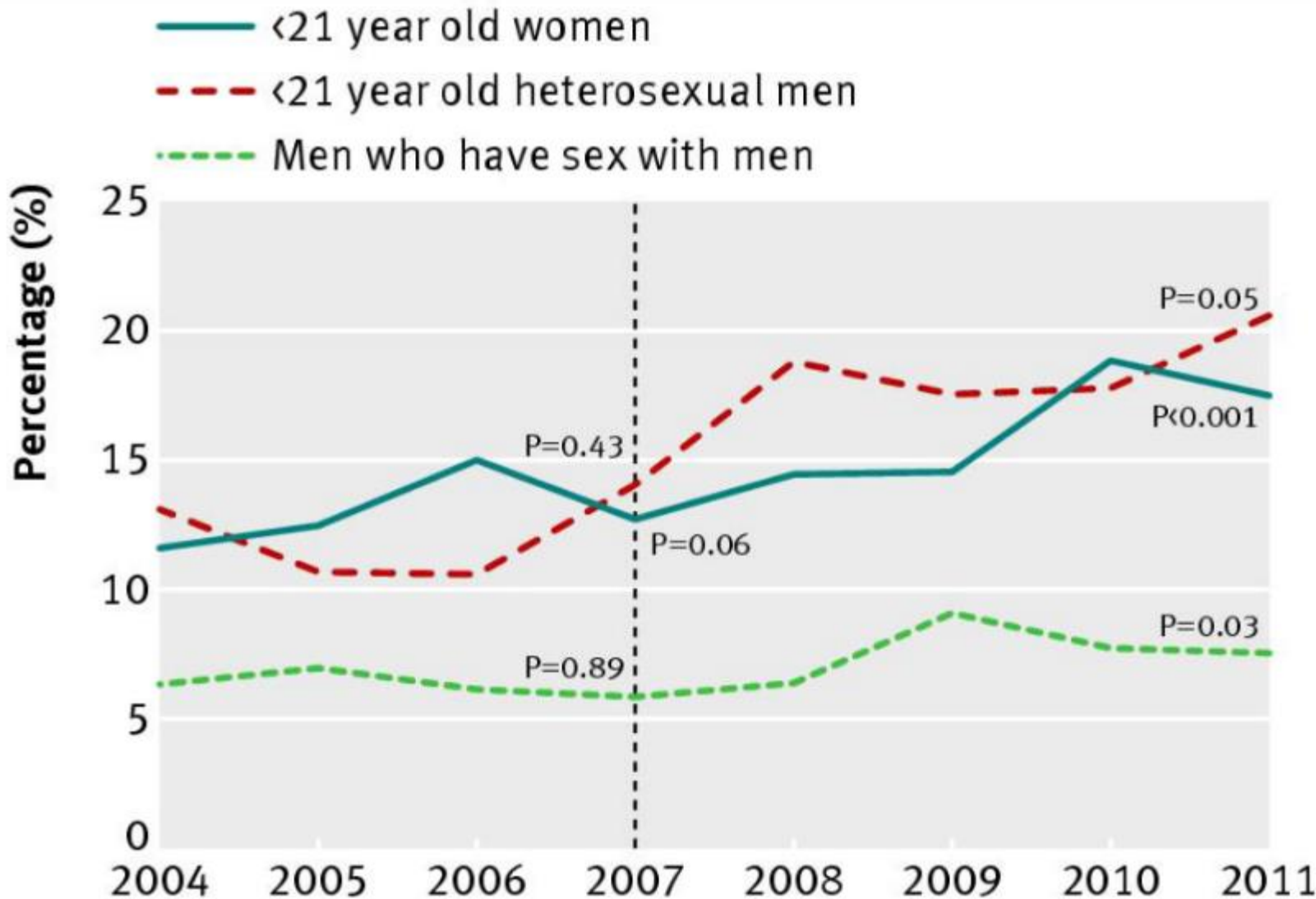


\* The vertical lines indicate the start of the HPV vaccination programs for girls (2007) and boys (2013). ◆

- Incidence des chlamydioses en parallèle (Ali 2013)

*La baisse dans la population générale des condylomes n'est pas liée à une diminution des comportements sexuels à risques (au contraire : les IST augmentent !)*

*Cette baisse est donc très probablement liée au vaccin*



# Suède (étude d'Herweijer, 2014 )

## condylomes dans l'année après au moins une dose vaccinale

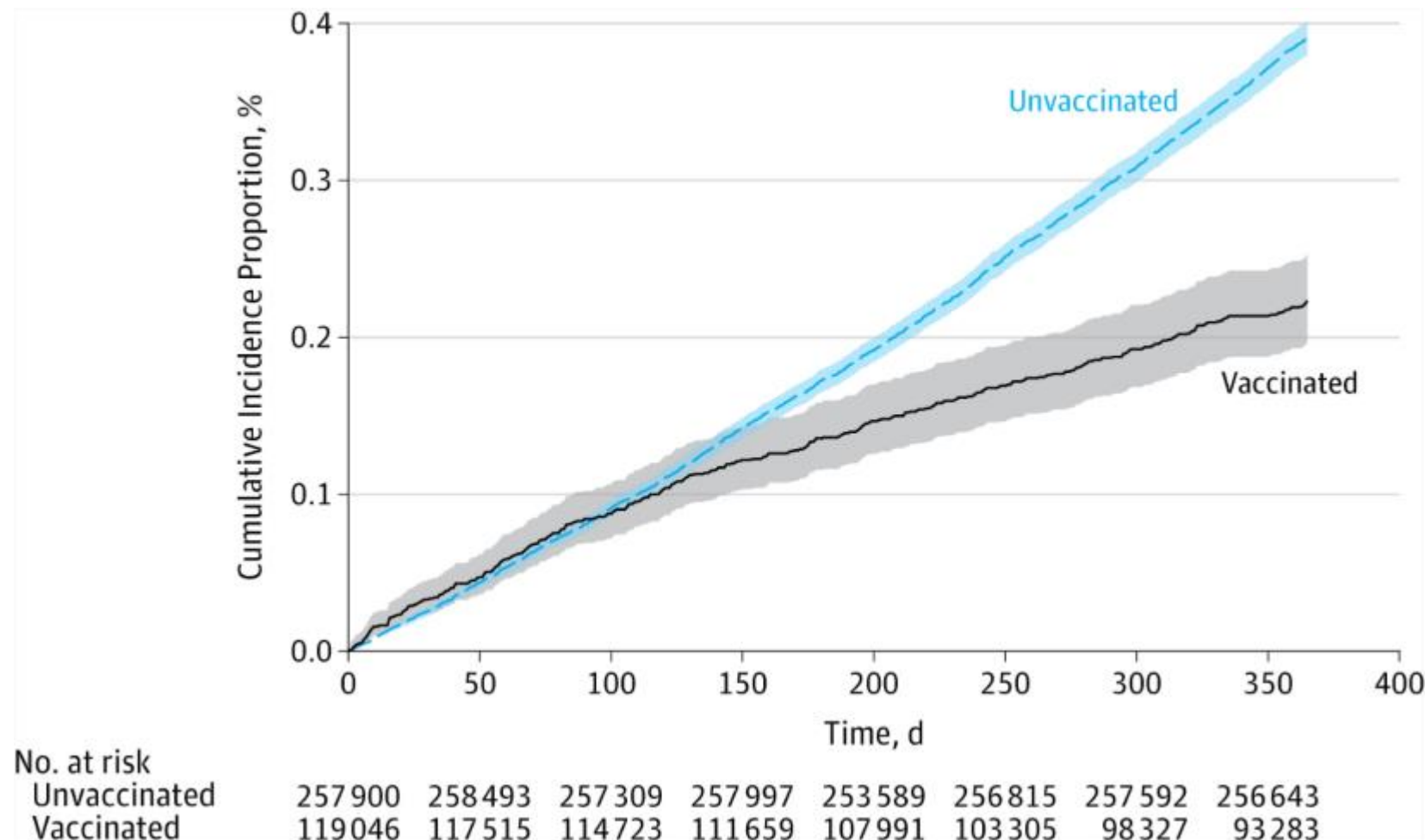
- Réduction du risque :

- 1 dose : 0,31

- 2 doses : 0,29

- 3 doses : 0,18

Vaccin quadrivalent



# Gradation des anomalies cervicales

- Frottis normal

- Infection par l'HPV

- Néoplasie cervicale intra-épithéliale
  - Stade 1

- Stade 2 et 3

- Carcinome invasif

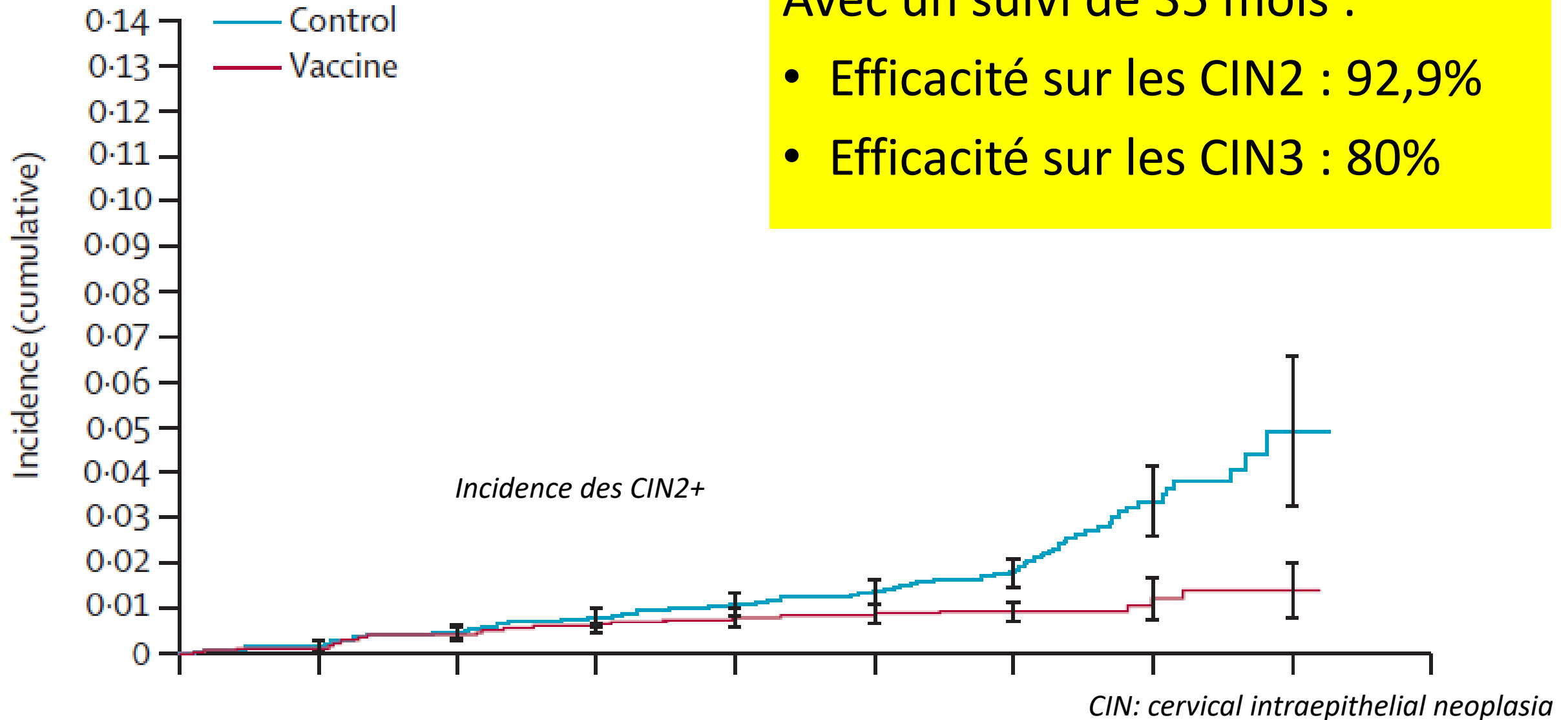
Lésions de bas grade

Lésions de haut grade

# L'étude PATRICIA

- PApilloma TRial against Cancer In young Adults
- Jeunes femmes entre 15 et 25 ans
- Ayant eu moins de 6 partenaires sexuels
- Frottis + colposcopie à l'inclusion
- Vaccin divalent (n=9319) vs placebo (n=9325)
- 135 centres dans 14 pays (tous continents sauf Afrique)

# Étude PATRICIA (Paavonen 2009)



Avec un suivi de 35 mois :

- Efficacité sur les CIN2 : 92,9%
- Efficacité sur les CIN3 : 80%

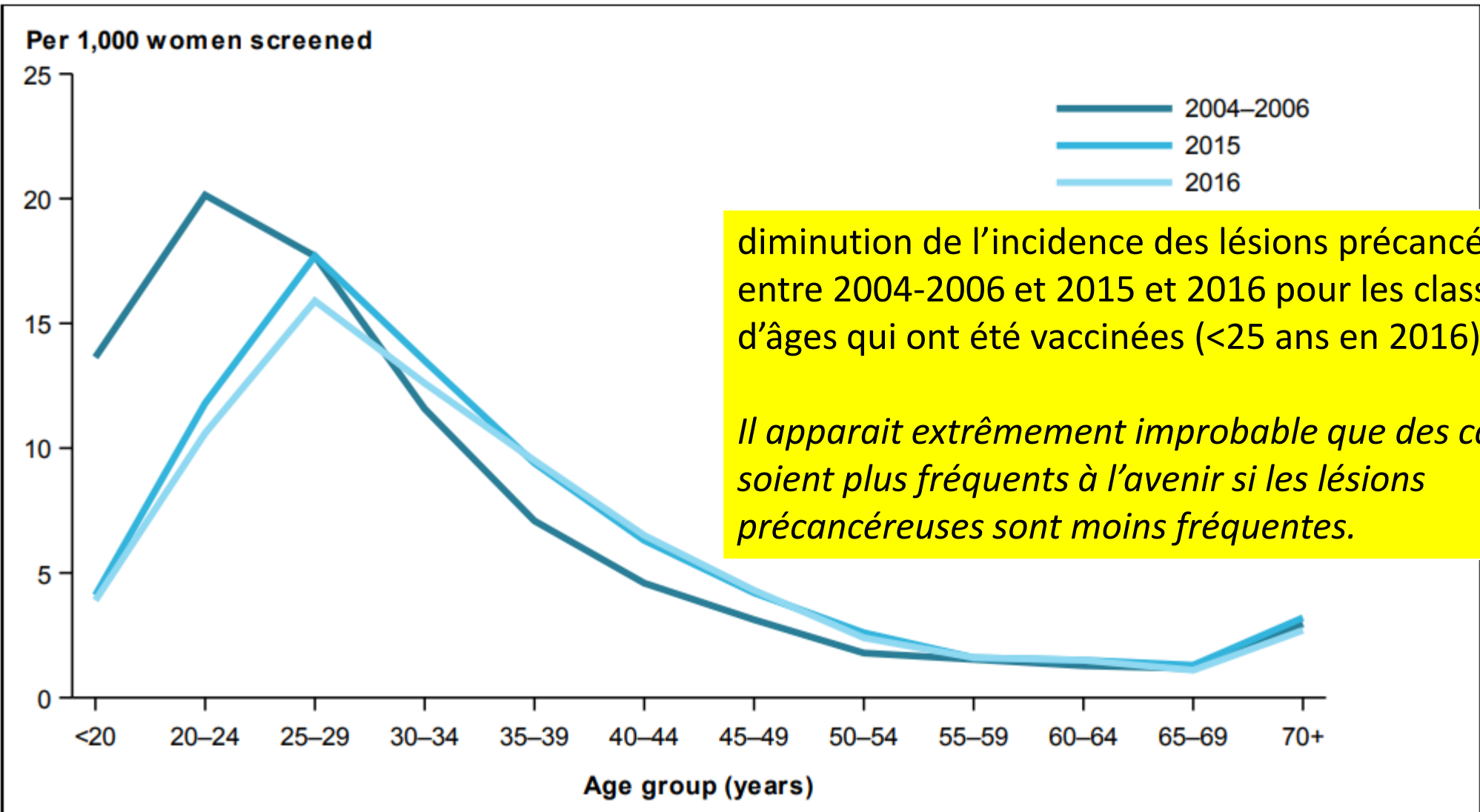


**Australian Government**  
**Australian Institute of  
Health and Welfare**

# **Cervical screening in Australia**

## **2018**





diminution de l'incidence des lésions précancéreuses entre 2004-2006 et 2015 et 2016 pour les classes d'âges qui ont été vaccinées (<25 ans en 2016).

*Il apparaît extrêmement improbable que des cancers soient plus fréquents à l'avenir si les lésions précancéreuses sont moins fréquentes.*

Source: AIHW analysis of state and territory cervical screening register data. Data for this figure are available in Table A4.8.

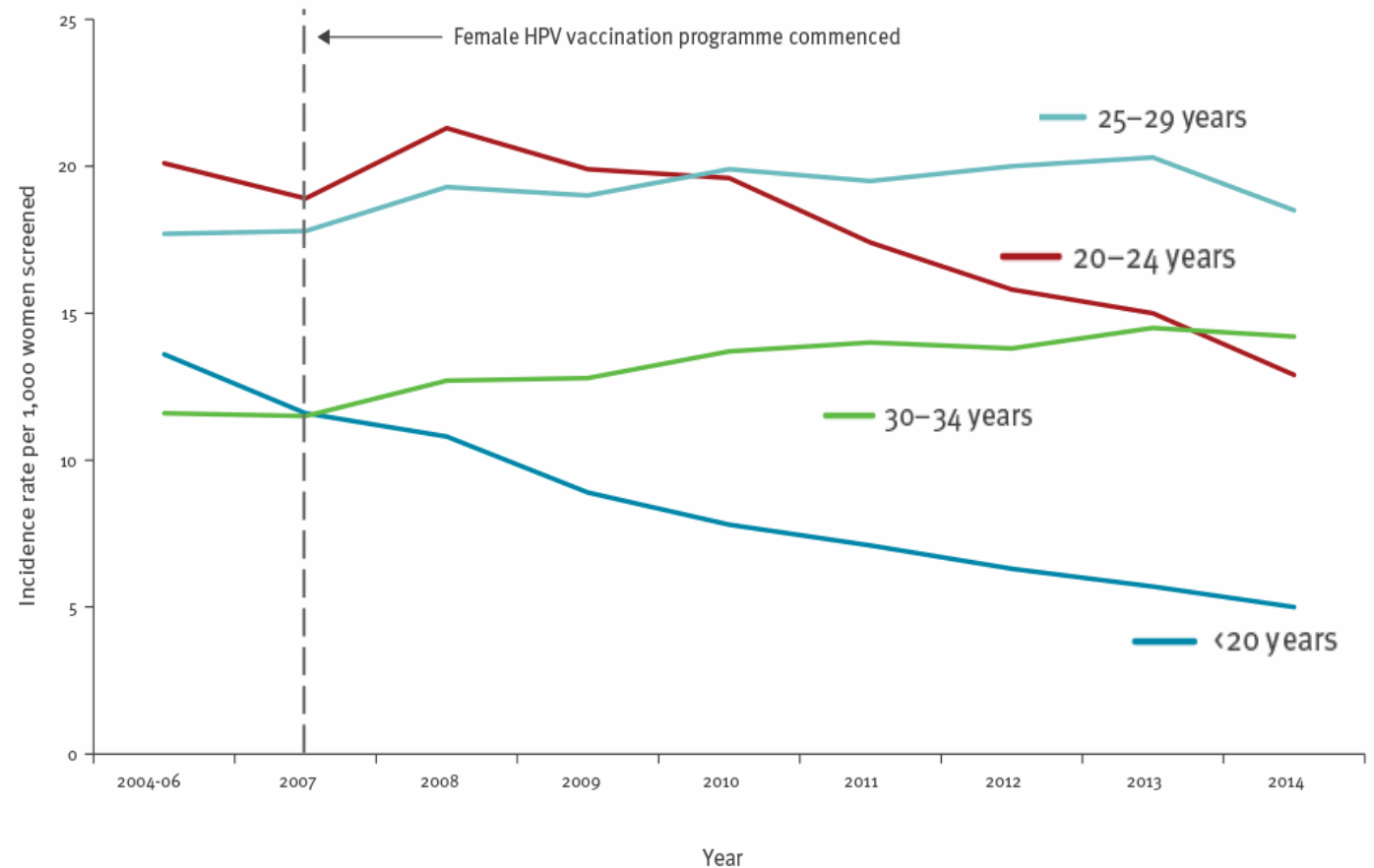
**Figure 3.10: High-grade abnormality detection rate by age, 2004–2006, 2015 and 2016**

# The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?

Cyra Patel<sup>1</sup>, Julia ML Brotherton<sup>2,3</sup>, Alexis Pillsbury<sup>1</sup>, Sanjay Jayasinghe<sup>4,4</sup>, Basil Donovan<sup>5,6</sup>, Kristine Macartney<sup>1,4</sup>, Helen Marshall<sup>7,8</sup>

1. National Centre for Immunisation Research and Surveillance, Westmead, Australia
2. VCS Population Health, VCS Foundation, East Melbourne, Australia
3. School of Population and Global Health, University of Melbourne, Parkville, Australia
4. Discipline of Child and Adolescent Health, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, Australia
5. The Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, Australia
6. Sydney Sexual Health Centre, Sydney Hospital, Sydney, Australia
7. Vaccinology and Immunology Research Trials Unit, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia
8. Robinson Research Institute and Adelaide Medical School, University of Adelaide, North Adelaide, Australia

Les données disponibles en Australie montrent par ailleurs une diminution de l'incidence des lésions cervicales « de haut grade » dans la classe d'âge des femmes vaccinées.



# Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States



Lauri E. Markowitz, MD; Julianne Gee, MPH; Harrell Chesson, PhD; Shannon Stokley, DrPH

From the National Center for Immunization and Respiratory Diseases (Drs Markowitz and Stokley), Immunization Safety Office, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (Ms Gee), and National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention (Dr Chesson), Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga  
 The authors have no conflicts of interest to disclose.  
 Address correspondence to Lauri E. Markowitz, MD, 1600 Clifton Rd NE, MS A34, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30329 (e-mail: lem2@cdc.gov).  
 Received for publication May 23, 2017; accepted September 15, 2017.

Aux USA, diminution des lésions précancéreuses du col utérin (*cervical intraepithelial neoplasia, CIN*) dans plusieurs registres et bases de données dans les classes d'âge vaccinées (11-12 ans en 2006)

**Table 3.** Selected Postlicensure Monitoring: Evidence of Declines in HPV Prevalence and HPV-Associated Outcomes, United States

Outcome	Population	Comparison Years	Main Findings
Cervical cancer precursors	Population-based surveillance in 5 sites across the United States	2013–2014 with 2008–2010 <sup>67</sup>	CIN2+ decrease in estimated screened women, from 690 to 207/100,000 among 18- to 20-year-olds and from 1107 to 732/100,000 among 21- to 24-year-olds
	Statewide surveillance, New Mexico	2014 with 2007 <sup>68</sup>	CIN2 decrease in estimated screened women, from 896 to 415/100,000 among 15- to 19-year-olds and from 1028 to 627/100,000 among 20- to 24-year-olds
	Claims data from privately insured women, nationwide database	2014 with 2007 <sup>69</sup>	CIN2+ decrease in screened women, from 14.8 to 4.9/1000 person-years among 15- to 19-year-olds and from 20.5 to 11.3/1000 person-years among 20- to 24-year-olds

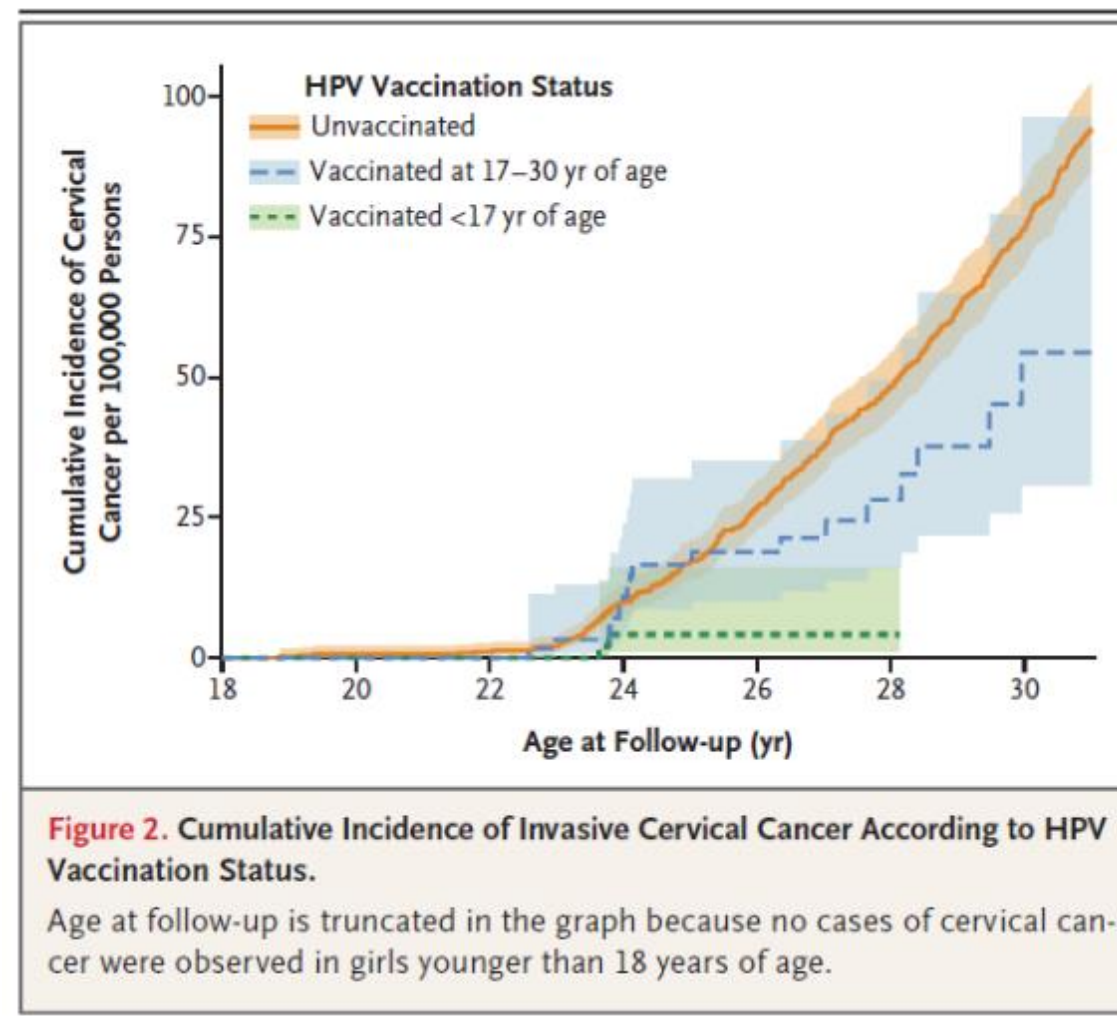
**USA : baisse de 690 à 207 / 100 000 entre 2008 et 2013**

**NM : baisse de 896 à 415 / 100 000 entre 2007 et 2014**

**USA : baisse de 14,8 à 4,9 / 1000 personnes-années entre 2007 et 2014**

# Données suédoises publiées en octobre 2020

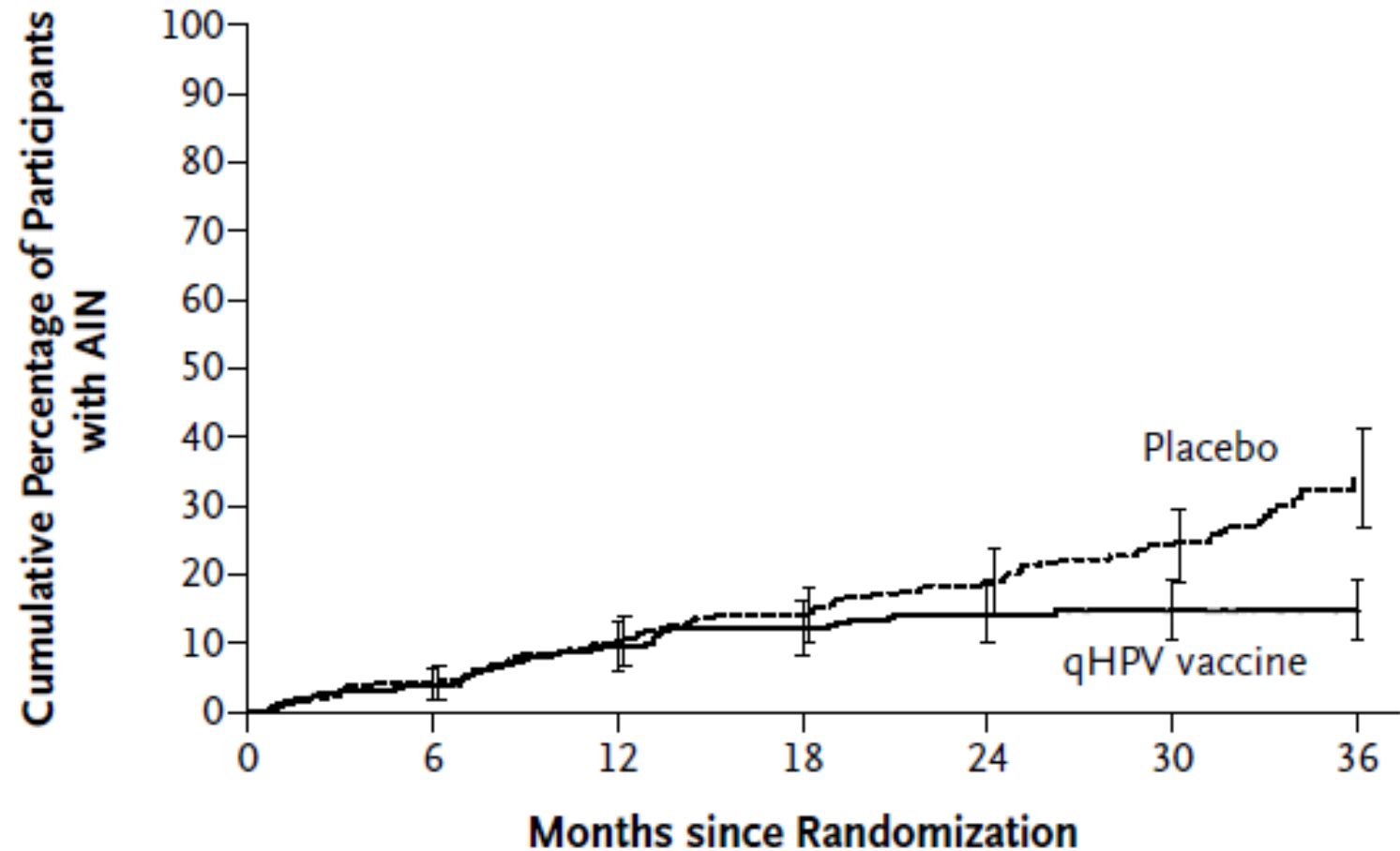
- Étude de 1 672 983 jeunes filles et femmes
  - Qui avaient entre 10 et 30 ans sur la période 2006-2017
  - Vaccinées ou non
- La vaccination réduit le risque de cancer du col
  - De 88% en cas de vaccination avant 17 ans
  - De 53% en cas de vaccination entre 17 et 30 ans



# L'efficacité du vaccin sur les lésions anales est également connue

- Études sur 602 HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) âgés de 16 à 26 ans
- Réduction de 50% des lésion prénéoplasiques (77% pour ceux ayant reçu les 3 doses de vaccins)

HPV-6, 11, 16, or 18–Related AIN in the ITT Population



# En résumé, efficacité du vaccin

- Sur la génération d'anticorps : **oui**
- Sur la protection contre les infections : **oui**
- Sur la protection contre les condylomes : **oui**
- Sur la protection contre les lésions précancéreuses et cancéreuses non invasives, cervicales et anales : **oui**
- Sur la protection contre les cancers invasifs : **premiers résultats déjà observés**
  - Mais peu de suspense, étant donné que toutes les étapes précédentes sont prévenues

Données de tolérance

# 1<sup>ère</sup> étude de l'ANSM (2011)

- 1 774 222 jeunes filles suivies pendant 3 ans
- Suivi de plusieurs maladies auto-immunes
  - 1103 évènements rapportés dans les 3 ans après vaccination
- Pas de sur-risque après vaccination
  - 2/10 000 sujets-années dans chaque groupe
    - vaccinés et non-vaccinés
  - Pas de différence entre les deux groupes



## 2<sup>ème</sup> étude de l'ANSM (2015)

- 2 256 716 filles dont 842 120 vaccinées
- Pas de signal pour les maladies-autoimmunes
  - Sauf pour le syndrome de Guillain-Barré
    - Risque supplémentaire de 1 à 2 pour 100 000 vaccinées
    - Seule étude à l'avoir mis en évidence : non vu dans d'autres pays / autres cohortes

# Autres études

- Étude scandinave sur 3 126 790 femmes dont 242 000 vaccinées
  - Pas de sur-risque d'évènement neurologique ou auto-immun
- Étude scandinave sur 3 983 824 femmes dont 789 082 vaccinées
  - Pas de risque de SEP sur les 2 ans de l'étude (2014)
- Étude scandinave sur le risque d'évènement obstétricaux
  - 2006-2013 : pas de sur-risque
- Étude en Californie sur 189 629 femmes vaccinées
  - Pas de risque de maladies auto-immunes
  - Pas de sur-risque d'évènements dans les jours suivant le vaccin
    - Sauf syncopes

Hviid 2018

Schaller 2015

Schaller 2017

Chao 2012

Klein 2012

Recommandations françaises

# Recommandations françaises

- Vaccination de tous les enfants/adolescents dès 11 ans
  - Rattrapage jusqu'à 19 ans
  - Si vaccination entre 11 et 13 ans : schéma en 2 doses séparées de 6 mois
  - Si vaccination entre 14 et 19 ans : schémas en 3 doses (0-1-6 ou 0-2-6 selon le vaccin)
- Quel vaccin ?
  - Garçons : seul le Gardasil9<sup>®</sup> a l'indication (pas le Cervarix<sup>®</sup>)
  - Filles : le haut conseil à la santé publique recommande d'utiliser le Gardasil9<sup>®</sup>
- Possibilité de rattrapage jusqu'à 26 ans révolu pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes
  - Homosexuels, bisexuels, ou autres situations
  - S'ils n'ont pas bénéficié de la vaccination à l'adolescence
  - Gardasil (9)<sup>®</sup> : schéma en 3 injections (M0-M1-M6)