

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Vendredi 06 Mai 2016
Par M. MAES Victoire**

Thèse réalisée en commun avec M. BOUTON Olivier

**VACCINATION ANTI-HPV :
QUEL AVENIR ?**

Membres du jury :

Président : CARNOY Christophe, Maitre de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseur : BERTIN Benjamin, Maitre de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Membre extérieur : DELAMBRE Anne, Pharmacien titulaire, Pharmacie des Weppes à Englos



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À Mr Christophe Carnoy,

Si vous lisez ces quelques lignes alors courage, plus qu'une centaine de pages...

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury, et nous vous remercions pour l'intérêt que vous portez à notre thèse.

Soyez assuré de notre plus profonde reconnaissance.

À Mr Benjamin Bertin,

Merci pour votre implication et vos conseils avisés. Vous avez su être à l'écoute, disponible et encourageant aux moments opportuns. Nous ne pouvions espérer meilleur directeur de thèse.

Nous vous dédions ce travail et vous exprimons ici toute notre gratitude.

À Mme Anne Delambre,

Merci de votre présence aujourd'hui et du temps que vous avez consacré à notre travail, nous sommes heureux de partager ce moment avec vous.

Soyez ici assurée de toute notre estime.

À mes parents,

Merci pour votre immense amour et votre éducation qui ont fait de mon parcours une réussite. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir su gommer chacun de mes doutes, pour les remplacer par de la confiance et de la persévérance. Cet ouvrage est l'aboutissement de vos efforts, et je sais la fierté que vous éprouvez. Je dédie cette thèse à la famille que nous sommes, je vous aime.

À mon frère Hugo,

Cette thèse est l'occasion d'écrire noir sur blanc toute la fierté que j'ai de t'avoir comme « petit » frère. Merci de toujours trouver une solution à mes problèmes et pour tous les bons moments que nous partageons ensemble. Je dédie ce travail au lien immuable qui nous unit.

À mes amis,

Aux « Meilleurs de pharma » qui ont rendu ces années de fac inoubliables et presque trop courtes. Merci pour votre amitié sincère et durable. Je dédie cette thèse aux prochaines merveilleuses années en votre compagnie.

À Olivier,

Ces études nous ont permis de nous rencontrer et de nous faire partager l'amour du même métier. Tu as été, tout au long de ces années, d'un soutien et d'un amour inconditionnels, merci pour ta patience et ton affection. Cette thèse clôture un premier chapitre de notre histoire, et je la dédie aux nombreux projets qui nous attendent. Je t'aime à l'infini.

À toute l'équipe de la Pharmacie Vigier,

Merci de m'avoir si bien accueillie et entourée au cours de mon stage de 6^{ème} année. Grâce à vous j'ai été préparée au mieux à mon métier et je suis fière d'être le pharmacien que je suis.

À toute l'équipe de la Pharmacie Segard,

Merci de m'avoir apporté l'assurance et l'autonomie qui me manquaient, je suis heureuse de partager votre quotidien. Soyez certains de l'estime que je porte à chacun d'entre vous.

SOMMAIRE

1. VIRUS HPV ET INFECTION (PARTIE COMMUNE AVEC M. BOUTON OLIVIER)	14
1.1. L'AGENT INFECTANT : LE VIRUS HPV	14
1.1.1. LE VIRUS HPV	14
1.1.2. CLASSIFICATION	14
1.1.2.1. TROPISME DES HPV	15
1.1.2.2. POUVOIR ONCOGÈNE DES HPV	15
1.1.2.3. LES DIFFÉRENTES LÉSIONS CAUSÉES PAR LES PAPILOMAVIRUS	16
1.1.3. STRUCTURE DU VIRUS	16
1.1.3.1. LE GÉNOME	16
1.1.3.2. LA CAPSIDE	17
1.1.4. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS	18
1.1.4.1. FRÉQUENCE DES INFECTIONS À HPV	18
1.1.4.2. INCIDENCE ET MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS	18
1.1.4.3. TAUX DE SURVIE	23
1.1.5. MODE DE TRANSMISSION DES HPV	25
1.1.6. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS	26
1.1.6.1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CYCLE VIRAL DES HPV	26
1.1.6.2. CARCINOGENÈSE	27
1.1.6.3. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION À PAPILOMAVIRUS	28
1.1.7. IMMUNITÉ ET PAPILOMAVIRUS	29
1.1.7.1. IMMUNITÉ À MÉDIATION HUMORALE	29
1.1.7.2. IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE	30
1.1.7.3. CLAIRANCE ET LATENCE DE L'INFECTION	30
1.2. LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES LIÉES AUX PAPILOMAVIRUS	31
1.2.1. HISTOLOGIE DE L'UTÉRUS	31
1.2.2. CLASSIFICATION DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES	32
1.2.2.1. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	32
1.2.2.2. CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE	33
1.2.2.3. ÉVOLUTION DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES	34
1.2.3. CLASSIFICATION DES LÉSIONS CANCÉREUSES	34
1.2.4. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIQUE DES LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES DUES À HPV	35
1.2.4.1. LE FROTTIS CERVICO-UTÉRIN	35
1.2.4.2. LES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES	38
1.2.4.3. ÉTAT ACTUEL ET RECOMMANDATIONS DU DÉPISTAGE EN FRANCE	40
1.3. LES TRAITEMENTS	41
1.3.1. TRAITEMENT DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES	41
1.3.1.1. RECOMMANDATIONS ACTUELLES	42
1.3.1.2. LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES	42
1.3.2. TRAITEMENT DU CANCER INVASIF DU COL DE L'UTÉRUS	43
1.3.2.1. LES TECHNIQUES	43
1.3.2.2. LE SUIVI	44
2. BILAN DE LA VACCINATION ANTI-HPV : DE L'AMM À AUJOURD'HUI	45
2.1. LES VACCINS PROPHYLACTIQUES	45
2.1.1. DÉVELOPPEMENT DES VACCINS ANTI-HPV	45
2.1.2. DEUX VACCINS : GARDASIL® ET CERVARIX®	46
2.1.2.1. COMPOSITIONS VACCINALES	46
2.1.2.2. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	47
2.1.2.2.1. GARDASIL®	47
2.1.2.2.2. CERVARIX®	47
2.1.3. DESCRIPTION DES COHORTES D'ÉTUDE	47

2.1.3.1.	POUR LE VACCIN GARDASIL®	47
2.1.3.1.1.	LA COHORTE « PER PROTOCOL EFFICACY »	48
2.1.3.1.2.	LA COHORTE « MODIFIED INTENTION TO TREAT »	48
2.1.3.1.3.	LA COHORTE « INTENTION TO TREAT »	48
2.1.3.2.	POUR LE VACCIN CERVARIX®	48
2.1.3.2.1.	LA COHORTE « ACCORDING TO PROTOCOL »	49
2.1.3.2.2.	LA COHORTE « TOTAL VACCINATED COHORT -1 »	49
2.1.3.2.3.	LA COHORTE « TOTAL VACCINATED COHORT »	49
2.2.	ÉTUDES PORTÉES SUR L'IMMUNOGÉNÉICITÉ VACCINALE	50
2.2.1.	MÉTHODES DE DOSAGE EMPLOYÉES	50
2.2.1.1.	LA TECHNIQUE cLIA (COMPETITIVE LUMINEX IMMUNOASSAY)	50
2.2.1.2.	LA TECHNIQUE ELISA (ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)	50
2.2.1.3.	LA TECHNIQUE PBNA (PSEUDOVIRION-BASED NEUTRALISATION ASSAY)	51
2.2.2.	IMMUNOGÉNÉICITÉ	52
2.2.2.1.	DÉFINITION	52
2.2.2.2.	L'IMMUNOGÉNÉICITÉ NATURELLE	52
2.2.3.	LA RÉPONSE IMMUNITAIRE POST-VACCINALE	53
2.2.3.1.	CERVARIX®	53
2.2.3.1.1.	CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 15-25 ANS	53
2.2.3.1.2.	EXTRAPOLATIONS	55
2.2.3.1.2.1.	CHEZ LES PRÉ-ADOLESCENTES	55
2.2.3.1.2.2.	CHEZ LES PLUS DE 26 ANS	55
2.2.3.2.	GARDASIL®	56
2.2.3.2.1.	CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 16-23 ANS	56
2.2.3.2.2.	EXTRAPOLATIONS	57
2.2.3.2.2.1.	CHEZ LES PRÉ-ADOLESCENTES	57
2.2.3.2.2.2.	CHEZ LES PLUS DE 24 ANS	57
2.2.3.3.	ÉTUDE COMPARATIVE DES DONNÉES D'IMMUNOGÉNÉICITÉ DE GARDASIL® VS CERVARIX®	58
2.3.	EFFICACITÉ VACCINALE	60
2.3.1.	LES MARQUEURS D'EFFICACITÉ	60
2.3.2.	RÉSULTATS D'EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN 2+	60
2.3.2.1.	LIÉES AUX HPV VACCINAUX	60
2.3.2.1.1.	GARDASIL®	60
2.3.2.1.2.	CERVARIX®	61
2.3.2.2.	LIÉES À TOUS TYPES D'HPV	61
2.3.2.2.1.	GARDASIL®	61
2.3.2.2.2.	CERVARIX®	62
2.3.3.	RÉSULTATS D'EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS EXTERNES	63
2.3.3.1.	LIÉES AUX HPV 6, 11, 16 ET 18	63
2.3.3.2.	LIÉES À TOUS TYPES D'HPV	64
2.3.4.	CONCLUSION	64
3.	L'AVENIR DE LA VACCINATION ANTI-HPV	65
3.1.	GARDASIL 9®, VACCIN DE SECONDE GÉNÉRATION	65
3.1.1.	PRÉSENTATION DU VACCIN	65
3.1.1.1.	COMPOSITION	65
3.1.1.2.	INDICATIONS	66
3.1.1.3.	INTÉRÊT DE GARDASIL 9® SUR LE MARCHÉ ANTI-HPV	66
3.1.2.	ÉTUDES CLINIQUES CHEZ LA FEMME	66
3.1.2.1.	CHEZ LES 16-26 ANS	67
3.1.2.1.1.	IMMUNOGÉNÉICITÉ	67
3.1.2.1.2.	EFFICACITÉ VACCINALE	72
3.1.2.1.2.1.	ENVERS LES HPV 6, 11, 16 ET 18	72
3.1.2.1.2.2.	CRITÈRES D'EFFICACITÉ RELATIFS AUX TYPES HPV 31, 33, 45, 52 ET 58	74

a. COHORTE PPE.....	74
b. COHORTE MITT	77
3.1.2.1.3. TOLÉRANCE	80
3.1.2.1.3.1. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION	80
3.1.2.1.3.2. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES	81
3.1.2.1.3.3. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES	81
3.1.2.2. CHEZ LES 9-15 ANS.....	82
3.1.2.2.1. ÉTUDE DE NON-INFÉRIORITÉ	82
3.1.2.2.2. TOLÉRANCE	83
3.1.2.2.2.1. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION	83
3.1.2.2.2.2. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES	84
3.1.2.2.2.3. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES	84
3.1.2.2.2.4. CONCLUSION.....	84
3.1.3. INTÉRÊT DE GARDASIL 9® CHEZ LES SUJETS PRÉALABLEMENT VACCINÉS PAR VACCIN ANTI-HPV	84
3.1.3.1. RECOMMANDATIONS OFFICIELLES.....	85
3.1.3.2. SUJETS PRÉALABLEMENT VACCINÉS PAR GARDASIL®	85
3.1.3.2.1. RÉSULTATS D'IMMUNOGÉNÉCITÉ	86
3.1.3.2.1.1. NOTION D'« ANTIGENIC SIN »	88
3.1.3.2.2. TOLÉRANCE	88
3.1.3.2.2.1. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION	88
3.1.3.2.2.2. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES	89
3.1.3.2.2.3. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES	89
3.1.3.3. COMMENT TERMINER UN SCHÉMA DE VACCINATION ENTAMÉ PAR CERVARIX® OU GARDASIL® ?.....	90
3.1.3.4. CONCLUSION.....	90
3.2. PROCERVIX®, CANDIDAT-VACCIN THÉRAPEUTIQUE.....	91
3.2.1. QU'EST-CE QUE PROCERVIX® ?	91
3.2.2. COMMENT FONCTIONNE UN VACCIN THÉRAPEUTIQUE ?	92
3.2.2.1. MODE D'ACTION DE PROCERVIX®	92
3.2.2.2. MODE D'EMPLOI DE PROCERVIX®	93
3.2.3. ÉTUDES EN COURS	94
3.2.3.1. ÉTUDE DE PHASE I.....	94
3.2.3.2. ÉTUDE DE PHASE II.....	94
3.3. ET LES HOMMES DANS TOUT ÇA ?.....	96
3.3.1. ÉTUDES MENÉES CHEZ LES HOMMES.....	96
3.3.1.1. GARDASIL®	96
3.3.1.1.1. CHEZ LES 16-26 ANS.....	96
3.3.1.1.1.1. EFFICACITÉ	96
a. DANS LA COHORTE ITT	97
b. DANS LA COHORTE PPE.....	98
c. SOUS-ÉTUDE DANS LA POPULATION HOMOSEXUELLE	99
3.3.1.1.1.2. TOLÉRANCE	100
3.3.1.1.2. CHEZ LES 10-15 ANS.....	101
3.3.1.2. GARDASIL 9®	102
3.3.1.2.1. CHEZ LES 16-26 ANS.....	103
3.3.1.2.1.1. IMMUNOGÉNÉCITÉ ET EFFICACITÉ	103
a. CHEZ LES HOMMES HÉTÉROSEXUELS	104
b. CHEZ LES HOMMES HOMOSEXUELS	106
3.3.1.2.1.2. TOLÉRANCE	107
a. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION	107
b. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES	107
c. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES.....	108
3.3.1.2.2. CHEZ LES 9-15 ANS.....	108

3.3.1.2.2.1.	IMMUNOGÉNICITÉ.....	109
3.3.1.2.2.2.	TOLÉRANCE	110
3.3.1.2.2.3.	EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION	110
3.3.1.2.2.4.	EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES	110
3.3.1.2.2.5.	EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES	110
3.3.1.2.2.6.	CONCLUSION.....	110
3.3.2.	FAUT-IL VACCINER LES HOMMES ?	111
3.3.2.1.	INTÉRÊTS DE LA VACCINATION	111
3.3.2.1.1.	COUVERTURE VACCINALE.....	111
3.3.2.1.2.	IMPACT EN TERME DE SANTÉ PUBLIQUE	112
3.3.2.1.3.	ENJEUX ÉTHIQUES.....	113
3.3.2.2.	OBSTACLES À LA VACCINATION	114
3.3.2.2.1.	ENJEUX FINANCIERS.....	114
3.3.2.3.	DES INDICATIONS ENCORE LIMITÉES.....	115
3.3.2.4.	ADHÉSION AU PROGRAMME VACCINAL.....	115
3.3.3.	LA VACINATION ANTI-HPV DES HOMMES DANS LE MONDE	116
3.3.3.1.	CAS DE L'Australie.....	116
3.3.3.2.	CAS DES ETATS-UNIS.....	117
3.3.3.3.	CAS DU CANADA	117
3.3.3.4.	CAS DE L'AUTRICHE.....	117
3.3.3.5.	CAS DE LA SUISSE	117

LISTE DES ABRÉVIATIONS

HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
POL	Phase Ouverte de Lecture
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
Ig	Immunoglobuline
ADNv	Acide Désoxyribo Nucléique viral
VLP	Virus Like Particle
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
IST	Infection Sexuellement Transmissible
FCU	Frottis Cervico Utérin
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
AIS	Adénocarcinome In Situ
VIN	<i>Vulvar Intraepithelial Neoplasia</i>
VaIN	<i>Vaginal Intraepithelial Neoplasia</i>
AIN	<i>Anal Intraepithelial Neoplasia</i>
ASC	<i>Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance</i>
LSIL	<i>Low Grade of Squamous Intraepithelial Lesion</i>
HSIL	<i>High Grade of Squamous Intraepithelial Lesion</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CNGOF	Conseil National Des Gynécologues et Obstétriciens de France
ACIP	<i>Advisory Committee of Immunization Practises</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
PBNA	<i>Pseudovirion Based Neutralisation Assay</i>
cLIA	<i>Competitive Luminex Immuno Assay</i>
ATP	<i>According To Protocol</i>
TVC	<i>Total Vaccinated Cohort</i>
PPI/PPE	<i>Per Protocol Immunogenicity/Efficacy</i>
EVG	<i>Early Vaccinated Group</i>
CVG	<i>Catch Up Vaccinated Group</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
HNRT	<i>HPV Naïve to Relevant HPV Type</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
MGT	Moyenne Géométrique des Titres (en Anticorps)
IC	Intervalle de Confiance
VE	Efficacité Vaccinale
MAI	Maladie Auto-Immune
ALD	Affection Longue Durée
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
CyaA	Adénylatecyclase
QALY	<i>Quality Adjusted Life Year</i>

INTRODUCTION

La vaccination contre le virus HPV (*Human Papillomavirus*), sur le marché depuis une dizaine d'années maintenant, représente encore aujourd'hui un véritable enjeu de Santé Publique. Les géotypes HPV 16 et 18, retrouvés dans les deux vaccins commercialisés Gardasil® et Cervarix®, sont responsables à eux seuls de 70% des cancers du col de l'utérus à travers le monde, mais pas seulement. En effet, les *papillomavirus* seraient responsables de bien plus de lésions précancéreuses et cancéreuses touchant à la fois les femmes et les hommes.

Depuis leur introduction, de nombreuses études ont démontré leur efficacité et ce, à long terme. Mais dans un contexte de polémiques médiatisées et malgré les données rassurantes émises par l'ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*) sur leur innocuité, ces vaccins n'ont pas rencontré le succès escompté notamment en France et aux Etats-Unis où les taux de couverture vaccinale chez les femmes ne sont que de 20% et 25% respectivement.

Les États comptent alors sur les données rassurantes à venir, principalement en ce qui concerne les premiers résultats d'efficacité sur le cancer du col de l'utérus proprement dit, ainsi que sur l'amélioration de l'offre vaccinale et de ses recommandations afin de rétablir la confiance et l'adhésion de la population vis à vis de la vaccination. L'horizon s'élargit également sur de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Dans cette optique, nous analyserons les différentes perspectives d'avenir de la vaccination anti HPV en terme de prophylaxie et, dans un avenir plus ou moins proche, de thérapeutique. Nous montrerons ainsi que le combat anti HPV n'est pas prêt de s'éteindre.

1. VIRUS HPV ET INFECTION (PARTIE COMMUNE AVEC M. BOUTON OLIVIER)

1.1. L'AGENT INFECTANT : LE VIRUS HPV

1.1.1. LE VIRUS HPV

Ce virus a été mis en évidence dans les années 1970 par l'équipe allemande du professeur Harald zur Hausen, qui obtint pour ses travaux, le Prix Nobel de Physiologie-Médecine en 2008. Ses recherches lui ont permis d'identifier les deux souches virales responsables à elles seules d'environ 70% des cancers du col de l'utérus : la souche HPV 16 en 1983, puis la souche 18 en 1984.

Les papillomavirus (HPV) appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus nus, très résistants et de petite taille (45 à 55 nanomètres de diamètre). La diversité des lésions existantes, allant de la verrue aux néoplasies, suggère une diversité génétique. En effet, de nombreuses espèces sont infectées par des papillomavirus, dont l'homme.

La nomenclature pour les désigner consiste à rajouter au suffixe PV (papillomavirus), l'abréviation désignant l'hôte infecté dérivée du terme anglais : ainsi, chez l'homme on parle d'HPV (human papillomavirus). Chez ce dernier, plus de 120 génotypes ont été décrits.[1]

Il n'a pas été rapporté de contamination croisée entre espèces animales, ce qui suggère que chaque papillomavirus est spécifique de son hôte. [2]

1.1.2. CLASSIFICATION

La classification est basée sur le génotype et la phylogénie. La distinction entre deux types est définie par une différence dans la séquence nucléotidique du gène L1 supérieure à 10 %. (Figure 1)

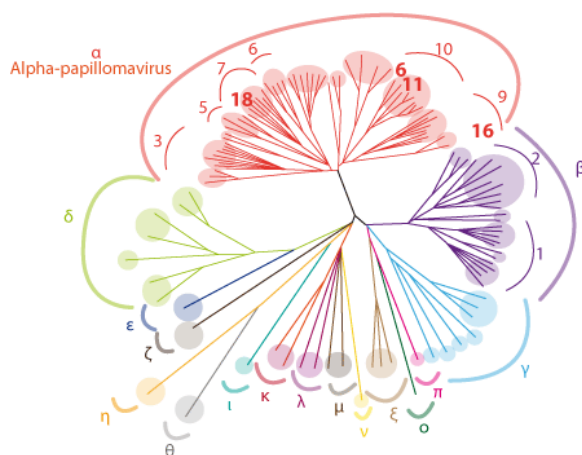


Figure 1. Arbre phylogénétique de la famille des *Papillomaviridae* (www.afd-ld.org)

La famille des *Papillomaviridae* est subdivisée en 16 genres désignés par une lettre grecque (α , β , γ ...), et chaque genre est divisé en espèces désignées par un chiffre. Enfin, au sein d'une espèce, les virus sont classés en type (HPV-16, HPV-18...). Cet arbre phylogénétique illustre la grande variété de papillomavirus existants.[3]

Cette classification coïncide parfois avec les propriétés biologiques des virus, mais de nombreuses exceptions demeurent. Il est généralement plus classique de les distinguer en fonction de leur tropisme tissulaire et de leur potentiel oncogénique.[4]

1.1.2.1. TROPISME DES HPV

Les HPV sont des virus dits épithéliotropes, ils infectent préférentiellement les épithéliums cutanés et muqueux et plus précisément les épithéliums malpighiens. Certains auraient même un tropisme mixte. (Figure 2) Parmi les génotypes humains, une quarantaine infecte préférentiellement les muqueuses ano-génitales.

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83,
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

Figure 2. Tropisme des virus HPV (cours de Mme A.Goffard)

1.1.2.2. POUVOIR ONCOGÈNE DES HPV

Parmi les HPV à tropisme génital, on distingue les HPV à haut-risque des HPV à bas risque. (Figure 3)

Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Figure 3. Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (cours de Mme A.Goffard)

Les HPV à haut-risque ont un pouvoir oncogène démontré et sont retrouvés dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, mais aussi dans d'autres localisations ano-génitales. Les HPV à bas-risque, sont eux associés à des lésions sans potentiel d'évolution vers des lésions de haut grade ou le cancer invasif. Les co-infections avec plusieurs types d'HPV ne sont pas rares (20 à 40%).

Les associations entre HPV à haut-risque et bas-risque sont fréquentes et certaines associations préférentielles ont été décrites. [5]

1.1.2.3. LES DIFFÉRENTES LÉSIONS CAUSÉES PAR LES PAPILOMAVIRUS

Dans le tableau ci-dessous (Figure 4) sont répertoriées les principales manifestations cliniques dues aux HPV et les principaux génotypes viraux impliqués.

Localisation de l'infection	Lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 27 et 49 chez les patients immunodéprimés
	Epidermodysplasies verruciformes	5 ⁽¹⁾ , 8 ⁽¹⁾ , 9, 12, 14 ⁽¹⁾ , 15, 17 ⁽¹⁾ , 19, 20 ⁽¹⁾ à 25, 36, 46, 47 ⁽¹⁾ , 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ⁽²⁾
	Lésions dysplasiques	6, 11, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke-Loewenstein ⁽³⁾	6, 11, 54
	Maladie de Bowen ⁽⁴⁾	16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

Figure 4. Les différents types de lésions cutanéomuqueuses et les génotypes HPV associés (dossier access ens-lyon)

1.1.3. STRUCTURE DU VIRUS

1.1.3.1. LE GÉNOME

Les papillomavirus sont constitués d'un ADN double brin circulaire, de petite taille (environ 8000 paires de bases). La structure du génome viral est commune à tous les papillomavirus. (Figure 5)

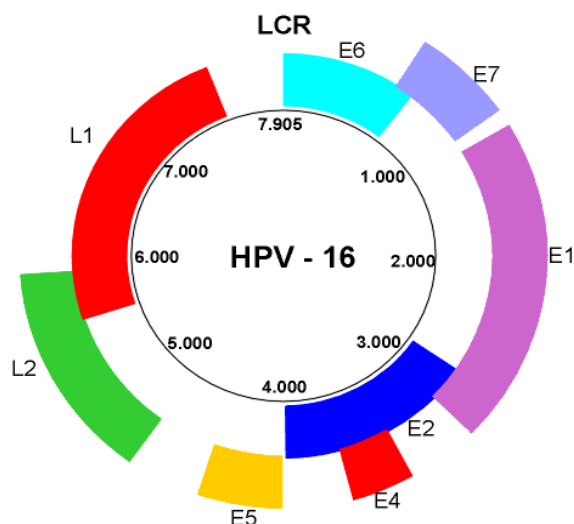


Figure 5. Structure du génome viral des HPV, exemple du virus HPV-16 (www.tpe-hpv.e-monsite.com)

Les séquences codant les protéines virales sont portées par un seul brin d'ADN en phases ouvertes de lecture (POL) dont le nombre varie en fonction des génotypes.[3] Elle sont groupées en deux grandes régions : une région E (*Early*) codant pour des protéines non structurales, et une région L (*Late*) codant pour des protéines de structure de la capside. (Figure 6)

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de l'ADN viral
E2	Localisation nucléaire : - Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 - Répression de la transcription de E6 et E7 Localisation cytoplasmique : - Induction d'apoptose, d'instabilités génomiques
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par le protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine mineure de capsid

Figure 6. Propriétés biologiques des protéines HPV (Monsonogo)

On retrouve également une région non codante, encore appelée LCR (*long control region*), impliquée dans le contrôle de la réplication de l'ADN viral ainsi que dans le contrôle de la transcription des gènes viraux.[6]

1.1.3.2. LA CAPSIDE

La capsid des papillomavirus est constituée de 72 capsomères disposés en symétrie icosaédrique. Chaque capsomère est constitué de cinq protéines L1 associées à une protéine L2, qui permet de stabiliser l'assemblage. (Figure 7)

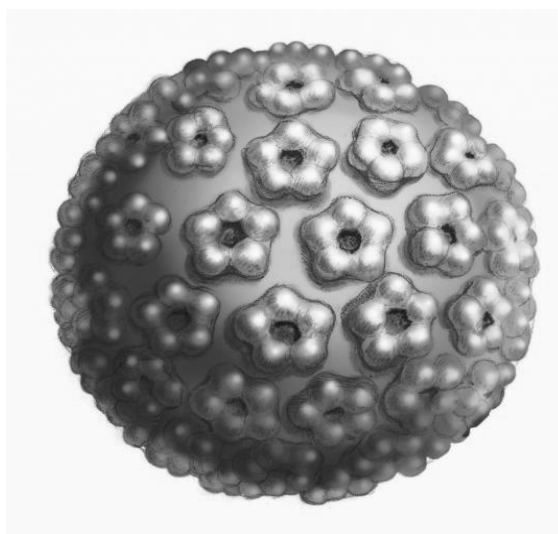


Figure 7. Représentation d'une particule virale de HPV (www.tpe-hpv.e-monsite.com)

1.1.4. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

1.1.4.1. FRÉQUENCE DES INFECTIONS À HPV

L'infection à HPV est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes chez les jeunes femmes entre 20 et 30 ans. (Figure 8)

En effet, l'âge d'acquisition d'une infection par un HPV est étroitement lié à l'âge des premiers rapports sexuels. Les femmes sexuellement actives sont susceptibles d'être infectées par un ou plusieurs HPV à un moment ou à un autre de leur vie, le plus souvent dès le début de leur vie sexuelle. Ainsi, jusqu'à 80% des femmes sont infectées par le HPV au moins une fois dans leur vie.

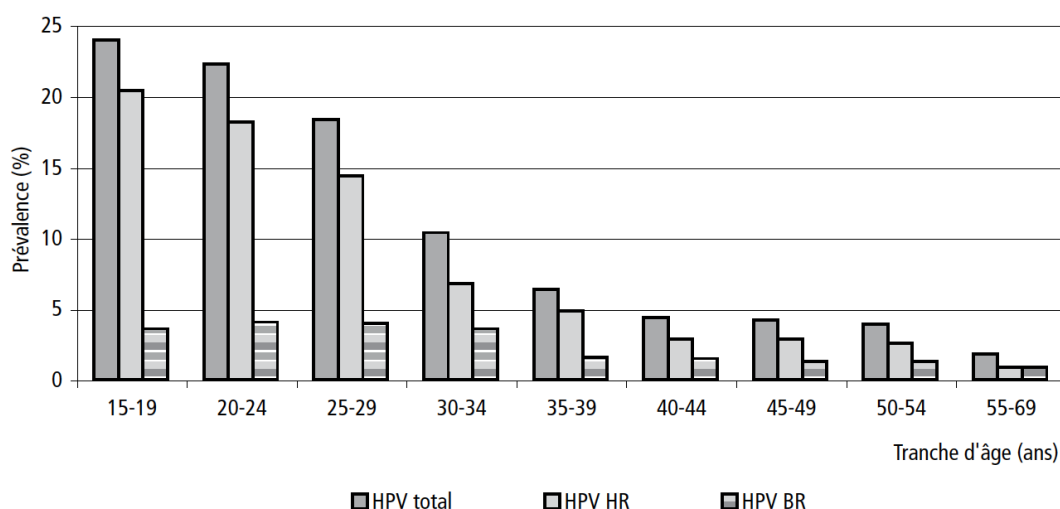


Figure 8. Prévalence de l'infection HPV selon le risque oncogène et l'âge (Royaume-Uni)

Treize types de HPV sont considérés comme cancérigènes notamment les sous-types HPV16 et 18 qui sont responsables à eux seuls de 70% des cancers du col de l'utérus.

1.1.4.2. INCIDENCE ET MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

En 2012, le cancer invasif du col de l'utérus se place au 4^{ème} rang mondial des cancers chez la femme avec 445 000 nouveaux cas et 270 000 décès dont 85% dans des pays à faibles revenus ou intermédiaires. (Figures 9, 10 et 11) [7]

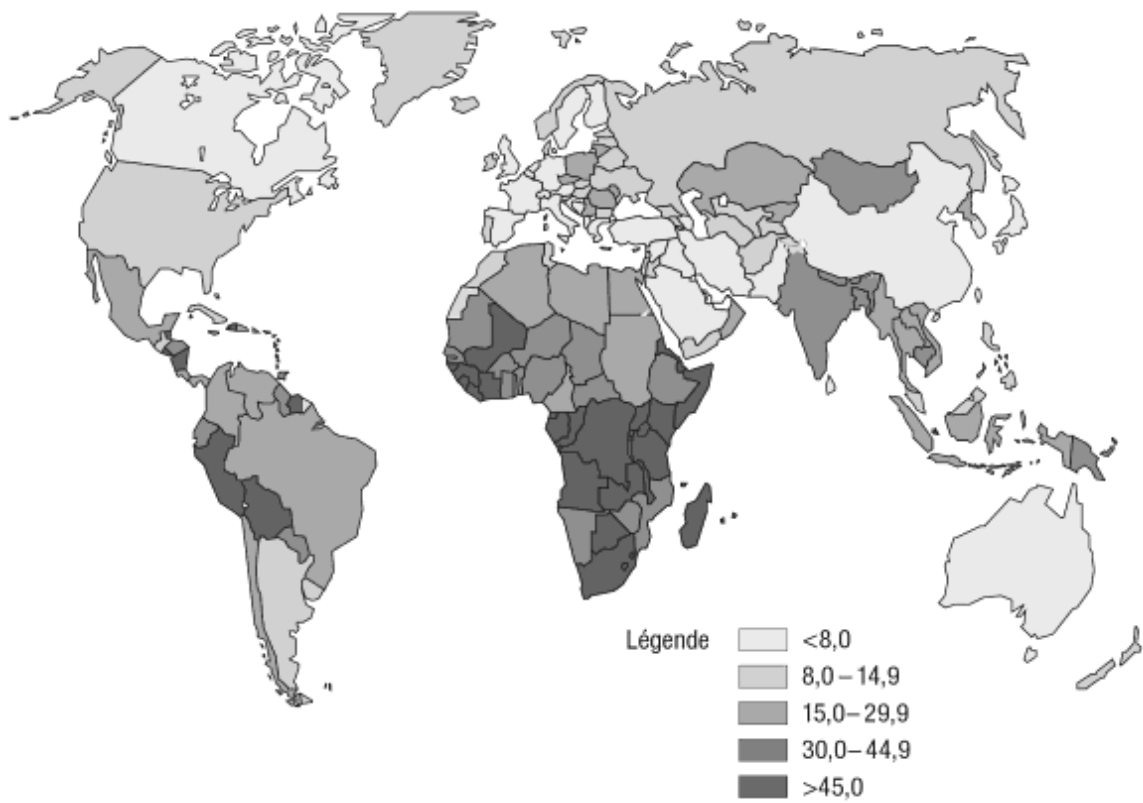


Figure 9. Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde pour 100 000 femmes (tous âges confondus) (OMS 2005)

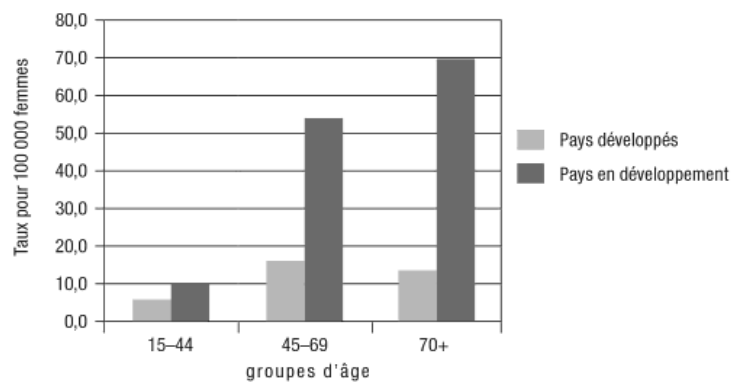


Figure 10. Taux d'incidence du cancer du col dans les pays développés et dans les pays en développement en 2005 (OMS)

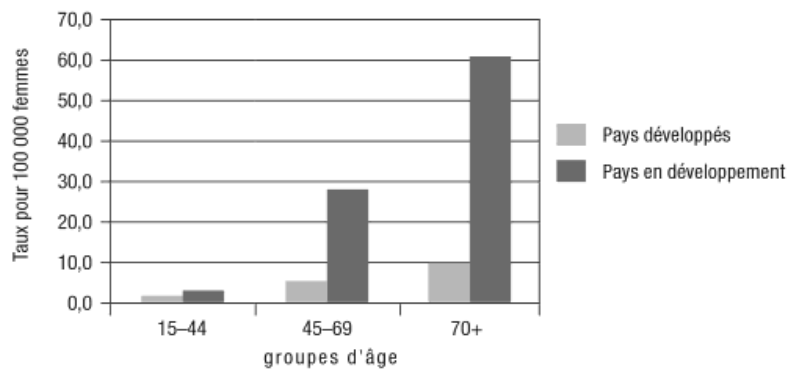


Figure 11. Taux de mortalité du cancer du col dans les pays développés et dans les pays en développement en 2005 (OMS)

En France métropolitaine, en 2012, ce même cancer est placé au 11^{ème} rang des cancers chez la femme avec 3028 nouveaux cas estimés, et le 12^{ème} le plus meurtrier avec 1102 décès estimés. (Figure 12) [8]

Classe d'âge	00 -14	15 -19	20 -24	25 -29	30 -34	35 -39	40 -44	45 -49	50 -54	55 -59	60 -64	65 -69	70 -74	75 -79	80 -84	85 -89	90 -94	95 -++
Nb nouveaux cas - Femme	0	1	9	54	172	298	429	440	359	286	235	175	126	137	136	111	51	9
Nb décès - Femme	0	0	0	3	12	33	69	106	126	115	101	79	65	78	100	114	78	23
Tx incidence* spécifique - Femme	0	0.1	0.5	2.7	8.6	14.8	19.4	19.7	16.6	13.6	11.2	10.5	10	10.8	11.6	13.1	12.4	8.1
Tx mortalité* spécifique - Femme	0	0	0	0.2	0.6	1.6	3.1	4.8	5.8	5.5	4.8	4.7	5.1	6.2	8.6	13.5	19	20.6

Figure 12. Incidence et mortalité estimées du cancer du col de l'utérus selon l'âge en France métropolitaine en 2012 (InCa)

Le pic d'incidence du cancer du col de l'utérus se situe vers 40 ans et l'âge médian au diagnostic est de 51 ans. Il est rare chez les femmes de moins de 30 ans et chez celles âgées de plus de 60 ans. (Figure 13) [9]

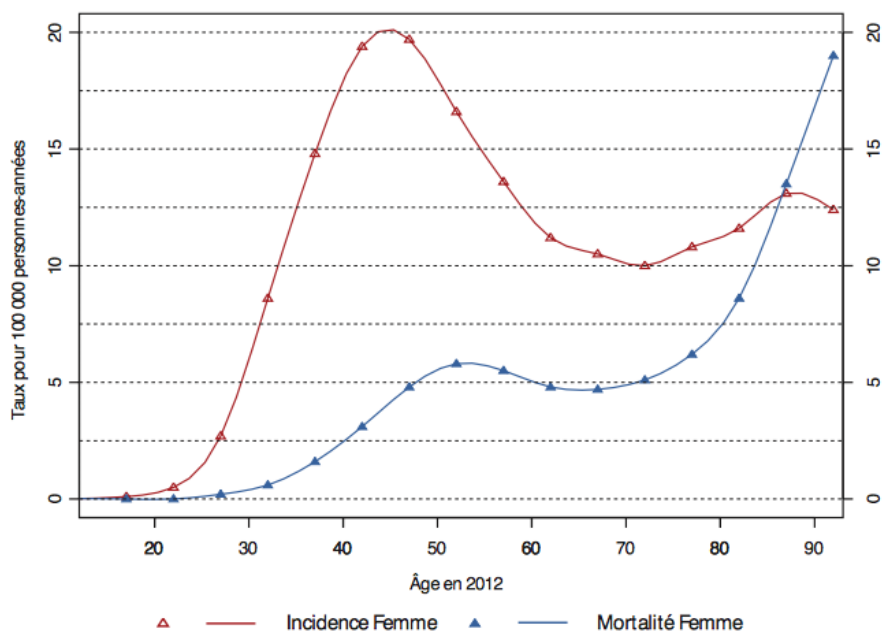
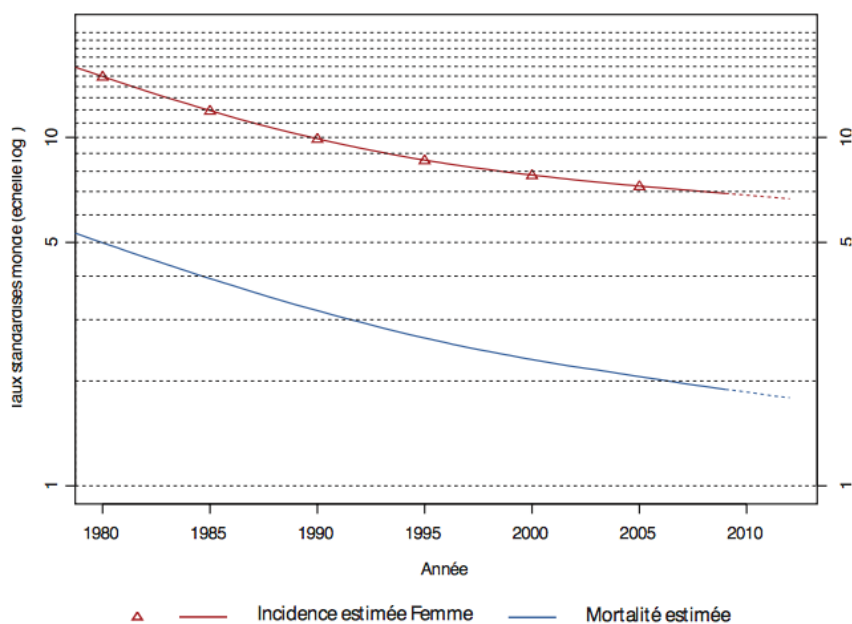


TABLEAU 2 NOMBRE DE CAS ET DE DÉCÈS PAR TRANCHE D'ÂGE EN FRANCE EN 2012 - COL DE L'UTÉRUS	
Âge	[00;14] [15;19] [20;24] [25;29] [30;34] [35;39] [40;44] [45;49] [50;54] [55;59] [60;64] [65;69] [70;74] [75;79] [80;84] [85;89] [90;94] [95;++]
Incidence	0 1 9 54 172 298 429 440 359 286 235 175 126 137 136 111 51 9
Mortalité	0 0 0 3 12 33 69 106 126 115 101 79 65 78 100 114 78 23

TABLEAU 3 TAUX POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES PAR TRANCHE D'ÂGE EN FRANCE EN 2012 - COL DE L'UTÉRUS	
Âge	[00;14] [15;19] [20;24] [25;29] [30;34] [35;39] [40;44] [45;49] [50;54] [55;59] [60;64] [65;69] [70;74] [75;79] [80;84] [85;89] [90;94] [95;++]
Incidence	0,0 0,1 0,5 2,7 8,6 14,8 19,4 19,7 16,6 13,6 11,2 10,5 10,0 10,8 11,6 13,1 12,4 8,1
Mortalité	0,0 0,0 0,0 0,2 0,6 1,6 3,1 4,8 5,8 5,5 4,8 4,7 5,1 6,2 8,6 13,5 19,0 20,6

Figure 13. Incidence et mortalité par âge en 2012. (InCa)

L'incidence du cancer du col de l'utérus diminue depuis les années 1980 de même que sa mortalité, mais à tendance à ralentir depuis les années 2000. (Figure 14) [8]



	Année					
	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Incidence	5 161	3 878	3 336	3 208	3 081	3 028
Mortalité	2 060	1 522	1 256	1 181	1 123	1 102

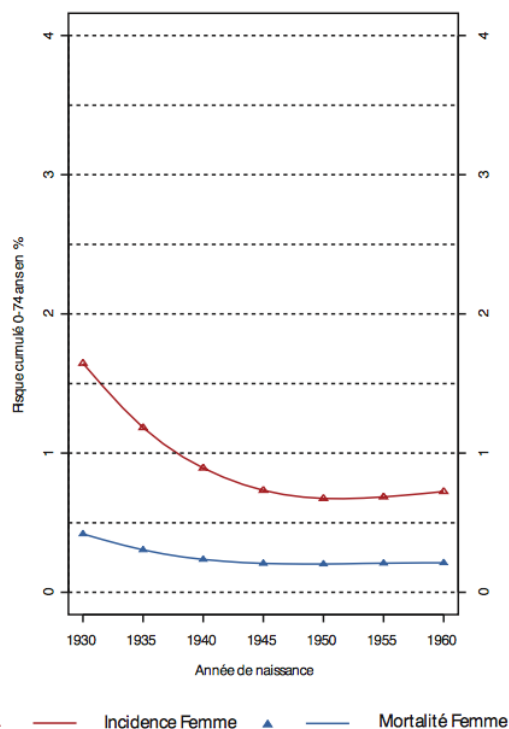
*En raison d'un nombre élevé de décès par cancer de l'utérus sans aucune indication du site anatomique (col, corps...), les données de mortalité observées ne sont pas présentées.

	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
	1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	15,0	9,9	7,8	7,3	6,8	6,7	-2,5	-1,2
Mortalité	5,0	3,2	2,3	2,1	1,9	1,8	-3,2	-2,0

*En raison d'un nombre élevé de décès par cancer de l'utérus sans aucune indication du site anatomique (col, corps...), les données de mortalité observées ne sont pas présentées.

Figure 14. Incidence et mortalité estimées du cancer du col en France entre 1980 et 2012 (InCa)

Le risque d'être atteint par ce cancer entre 0 et 74 ans diminue selon la cohorte de naissance. Il est passé de 1,65% chez les femmes nées en 1930 à 0,73% pour celles nées en 1945. Il reste stable autour de 0,70% pour les cohortes les plus récentes. (Figure 15) [8]



	Cohorte de naissance						
	1930	1935	1940	1945	1950	1955	1960
Incidence	1,65	1,18	0,89	0,73	0,67	0,69	0,72
Mortalité	0,42	0,30	0,24	0,21	0,20	0,21	0,21

Figure 15. Risque cumulé 0-74ans en % selon cohorte de naissance (InCa)

En France, l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus reste marquée par des disparités sociales et géographiques. (Figures 16 et 17)[8]

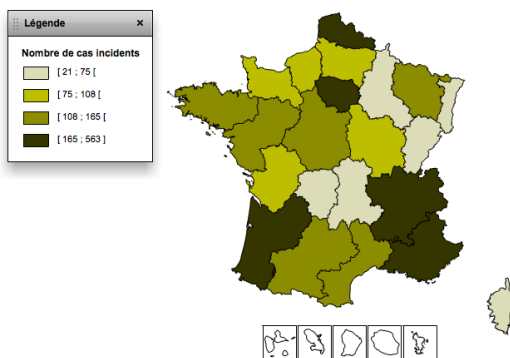


Figure 16. Nombre annuel moyen de cas incidents de cancer du col par région en 2008-2010 (InCa)

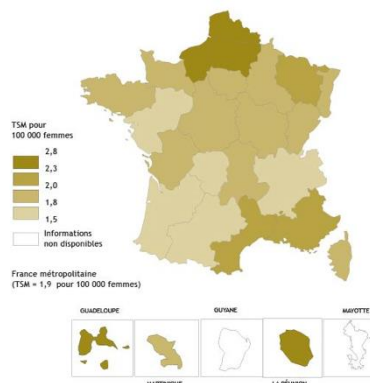


Figure 17. Mortalité observée par cancer du col chez la femme dans les régions et départements français durant la période 2004-2008 (InCa)

1.1.4.3. TAUX DE SURVIE

Les cancers du col utérin se situent parmi les localisations cancéreuses ayant un pronostic relativement bon. Bon nombre de ces tumeurs sont diagnostiquées à un stade précoce grâce au dépistage individuel existant en France depuis les années 1980. [10]

La « survie brute » est la proportion de patients survivants à 1, 3, 5 ou 10 ans de la date de diagnostic, quelque soit la cause du décès (cancer ou autre). La survie brute est simple à interpréter mais ne témoigne pas de la mortalité réellement associée à la maladie, puisque tous les décès sont comptabilisés, qu'ils soient liés ou non au cancer. On parle également de « survie nette », c'est à dire la proportion de patientes survivant après un diagnostic de cancer, si la seule cause de décès possible était le cancer étudié. Il s'agit d'un indice théorique, non observable mais qui peut être estimé. [10]

La survie brute à 5 et 10 ans après le diagnostic, était respectivement de 63% et 54%. Aux mêmes délais, la survie nette était respectivement de 66% et 59%. (Figure 18)

Survie brute et nette (%) à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction du sexe

	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	brute	nette	brute	nette	brute	nette	brute	nette
Femme	85 [84-86]	87 [86-88]	69 [67-70]	71 [69-72]	63 [61-64]	66 [64-67]	54 [53-56]	59 [57-61]

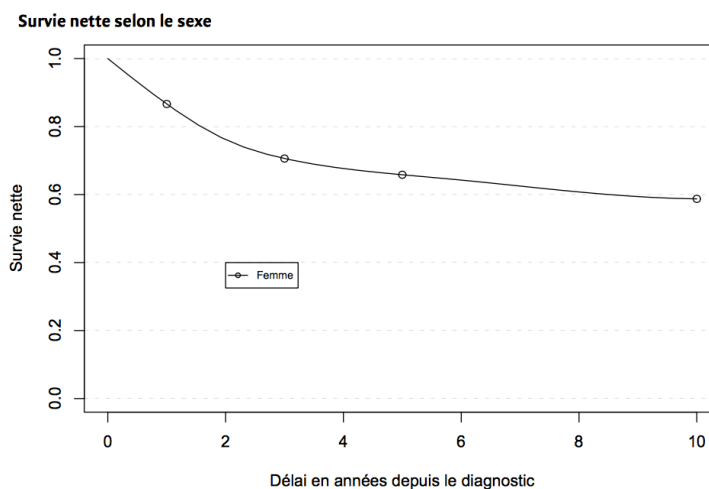


Figure 18. Survie à 1, 3, 5 et 10 ans de la date de diagnostic

La survie nette varie avec l'âge, passant de 76% à 10 ans chez les femmes de moins de 45 ans à 23% pour celles de 75 ans et plus. (Figure 19) Pour ces dernières, la mortalité la plus élevée survient immédiatement après le diagnostic.

Survie brute et nette (%) à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction de l'âge

	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	brute	nette	brute	nette	brute	nette	brute	nette
[15;45[95 [94-96]	95 [94-96]	83 [81-85]	83 [81-85]	79 [77-81]	80 [78-82]	75 [73-77]	76 [74-78]
[45;55[88 [86-90]	88 [86-90]	74 [71-77]	74 [71-77]	70 [67-73]	71 [68-74]	64 [60-67]	66 [62-69]
[55;65[85 [83-88]	86 [84-89]	69 [66-73]	71 [68-74]	61 [57-64]	63 [59-66]	52 [48-56]	56 [52-60]
[65;75[84 [81-87]	85 [83-88]	64 [61-68]	67 [63-70]	57 [54-61]	61 [58-65]	45 [41-49]	54 [50-59]
[75;+][66 [63-69]	70 [67-74]	38 [34-41]	45 [41-49]	29 [26-32]	39 [34-44]	13 [10-16]	23 [18-31]
Tous	85 [84-86]	87 [86-88]	69 [67-70]	71 [69-72]	63 [61-64]	66 [64-67]	54 [53-56]	59 [57-61]

Survie nette selon l'âge

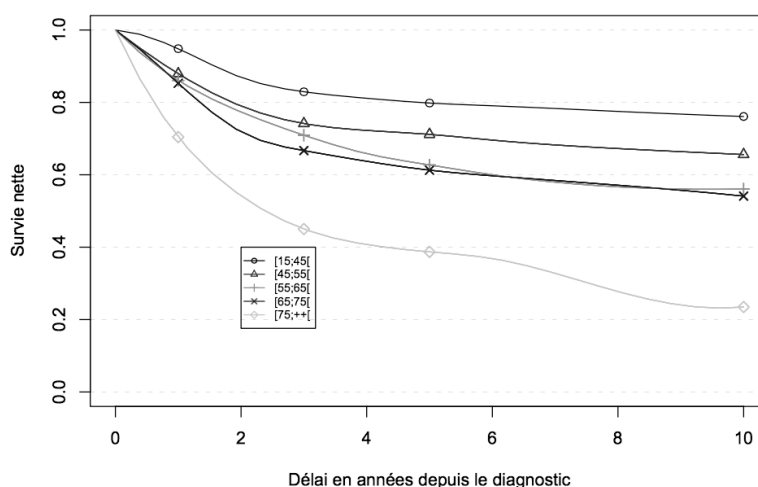


Figure 19. Survie à 1, 3, 5 et 10 ans de la date de diagnostic en fonction de l'âge

À noter que, les survies brutes et nettes à 1, 3, 5 et 10 ans ont légèrement diminuées selon la période de diagnostic et ce depuis le début des années 1990. (Figure 20) [10] L'hypothèse évoquée pour expliquer ce phénomène est que, grâce à l'effet du dépistage, on diagnostique moins de cancers au stade invasif, mais que ceux qui sont diagnostiqués sont de plus mauvais pronostic (cancers non dépistés, cancers de femmes n'effectuant pas de dépistage). [7]

Survie brute et nette (%) à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction de la période de diagnostic (Hérault, Loire-Atlantique et Manche exclus)

	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	brute	nette	brute	nette	brute	nette	brute	nette
[1989;1991]	87 [85-89]	88 [86-91]	70 [67-74]	73 [70-76]	64 [61-68]	68 [64-72]	57 [53-60]	63 [59-67]
[1992;1994]	85 [82-88]	86 [83-89]	68 [65-72]	71 [67-74]	62 [59-66]	66 [62-70]	52 [48-56]	56 [52-61]
[1995;1997]	86 [83-89]	88 [85-91]	67 [63-70]	69 [66-73]	62 [58-66]	66 [62-70]	55 [51-59]	60 [56-65]
[1998;2000]	85 [82-87]	86 [83-89]	69 [65-72]	71 [67-75]	63 [60-67]	66 [62-70]	ND	ND
[2001;2004]	86 [84-88]	87 [84-89]	69 [66-72]	71 [68-74]	62 [59-66]	64 [61-68]	ND	ND
Tous	86 [85-87]	87 [86-88]	69 [67-70]	71 [69-73]	63 [61-65]	66 [64-68]	54 [53-56]	59 [57-61]

Figure 20. Survie brute et nette à 1, 3, 5 et 10 ans en fonction de la période de diagnostic

1.1.5. MODE DE TRANSMISSION DES HPV

Hommes et femmes sont les deux principaux maillons de la chaîne de transmission de ce virus. Ils peuvent être à la fois porteurs asymptomatiques, transmetteurs et aussi victimes d'une infection à HPV.

La transmission du *Papillomavirus* humain est principalement sexuelle. C'est la voie majeure. Elle apparaît favorisée par un nombre élevé de partenaires sexuels, par la précocité des rapports et les antécédents d'autres infections sexuellement transmissibles (IST). Tout acte sexuel sans pénétration est associé à un risque d'infection.

Il existe néanmoins d'autres moyens de transmission sans rapports directs avec les relations sexuelles qui peuvent aboutir à une infection par HPV. Ont été évoqués une transmission materno-foetale à l'accouchement ainsi qu'une transmission par contact avec des objets souillés. Ces voies de transmission sont certes mineures mais leur connaissance semble primordiale.

L'utilisation du préservatif n'entraînerait qu'une prévention partielle dans la lutte contre la propagation de l'infection à HPV. En effet, il serait moins efficace contre l'HPV que contre les autres IST, du fait de la forte contagiosité du virus et que celui-ci peut être présent sur la plupart de la zone ano-génitale (y compris des zones non protégées par le préservatif). Il protégerait tout de même, avec une relation entre la fréquence d'utilisation et le faible taux de transmission.[11]

La consommation de tabac, la présence d'une autre IST et certains mécanismes biologiques telle que l'immaturité du col utérin favorisent la transmission ou la persistance du virus. (Figure 21) [5]

Caractéristiques des patientes	Risque relatif (RR)	Intervalle de confiance (IC 95 %)
Célibataire	1,69	1,87–2,09
Fumeuse non sevrée	1,17	1–1,37
Cannabis	1,22	1,05–1,41
Drogue (cocaïne, héroïne)	1,24	1,03–1,5
Première relation sexuelle < 16 ans	1,2	1,02–1,41
Nombre de partenaires sexuels antérieurs différents		
1	1	1,12–2,18
2	1,56	1,69–2,87
> 3	2,20	
Nouveau partenaire sexuel récent (< 1 an)	1,68	1,22–2,29

Figure 21. Facteurs de risque de la présence d'un papillomavirus humain chez des patientes âgées de 18-25ans sexuellement actives (Gavillon)

1.1.6. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

1.1.6.1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CYCLE VIRAL DES HPV

Le cycle viral (Figure 22) dont les principales étapes sont présentées ci-après, est identique quel que soit le type d'HPV infectant, mais est fonction de la différenciation de l'épithélium infecté. [6]

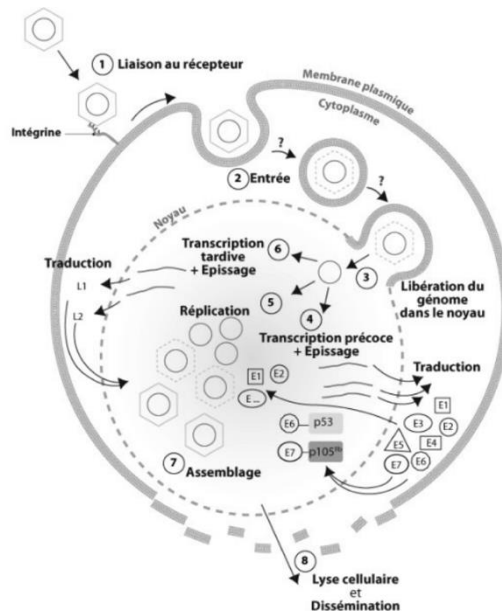


Figure 22. Cycle viral des virus HPV

Les HPV vont infecter les cellules souches de l'épithélium malpighien. Ces cellules souches basales sont capables d'auto-renouvellement, ce qui est nécessaire au maintien d'une infection virale chronique. L'infection de ces cellules souches se fait directement au niveau d'une zone de fragilité de la muqueuse vaginale ou via une microlésion présente au niveau de l'exocol.

L'attachement du virus à sa cellule cible survient suite à la reconnaissance entre un motif antigénique à la surface du virus (protéine L1 de la capsid) et un récepteur de surface spécifique de la protéine virale, présent sur la cellule cible.

Après internalisation du virus par endocytose, ce dernier est transporté jusqu'au noyau via le réseau protéique du cytosquelette. Le processus de décapsidation aboutit à la pénétration du génome dans le noyau de la cellule infectée. [3] Le cycle de multiplication dépend ensuite de l'état de différenciation de la cellule. (Figure 23)

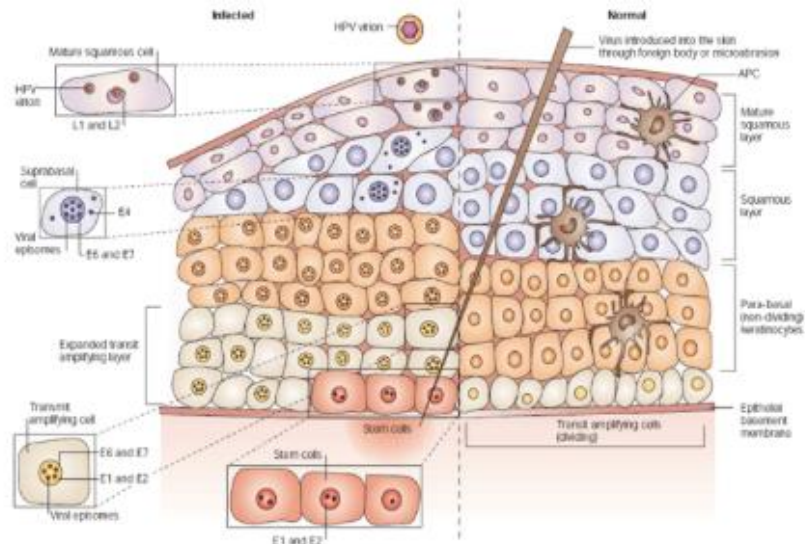


Figure 23. Localisation des principales étapes du cycle de multiplication des HPV

Au niveau des cellules basales, le génome viral subit une phase d'amplification sous le contrôle des protéines précoces E1 et E2. L'ADNv se réplique sous une forme incomplète (épismale) et en faible quantité (50-100 copies d'ADNv/cellule). Le maintien des cellules basales et suprabasales en phase de synthèse d'ADN (phase S), indispensable au cycle viral, est assuré par les protéines E6 et E7, exprimées à faible taux. [12]

Durant leur migration dans les couches supérieures, les cellules infectées continuent leur différenciation, ce qui conditionne la fin du cycle de réplication viral. En particulier l'expression, dans les cellules les plus différenciées, des gènes viraux L1 et L2 nécessaires à l'élaboration de la capside et à la formation de nouveaux virions. C'est l'infection productive. [5]

Les cellules chargées de virions desquament et se lysent à la surface de l'épithélium, permettant la diffusion du virus, et donc la dissémination de l'infection. Ces cellules sont reconnaissables à la présence d'inclusions virales. Ce sont les koilocytes, visibles sur le frottis cervico-utérin, pathognomoniques de l'infection par un HPV. [12]

1.1.6.2. CARCINOGENÈSE

Si l'infection par un HPV à haut-risque est une condition nécessaire au développement d'une lésion précancéreuse ou d'un cancer, elle n'est pas suffisante. Il s'agit d'un phénomène aléatoire lié à l'environnement biologique des cellules infectées (facteurs viraux, facteurs environnementaux, facteurs liés à l'hôte), qui est déterminant dans l'expression ou non des gènes viraux transformants.

La persistance de l'infection par un HPV à haut-risque est nécessaire pour le développement d'un cancer invasif. L'intégration de l'ADNv dans le génome de la cellule hôte en est une étape importante. Il y a rupture des POL E1/E2, accompagnée de délétions et mutations au niveau de ces séquences, entraînant un réarrangement

du génome viral et une augmentation de la transcription des gènes E6/E7. Le potentiel oncogène des HPV à haut-risque résulte de la capacité de ces deux protéines virales, E6 et E7, à perturber les mécanismes qui régissent la division des cellules épithéliales et assurent l'intégrité de leur génome, par interaction avec deux protéines suppresseurs de tumeurs (p53 pour E7 et p105^{Rb} pour E6), conduisant à l'immortalisation et la transformation de la cellule. [6]

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogénèse. (Figure 24)

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
Utilisation au long cours (≥5ans) de contraceptifs oraux
Tabagisme actif (>15 cigarettes/j) ou passif
Autres IST (Herpes simplex 2, Chlamydia trachomatis) concomitantes
Déficit immunitaire acquis (transplantation, VIH)
Etat de dénutrition
Niveau socio-économique défavorisé
FACTEURS VIRAUX
Infection par HPV à haut risque (HPV-16, HPV-18)
Charge virale élevée
Persistance virale
FACTEURS ENDOGENES
Age (principalement après 40 ans)
Comportement sexuel (partenaires multiples, âge précoce)
Facteurs génétiques (CMH, système HLA)
Multiparité et statut ménopausique
Statut immunitaire

Figure 24. Cofacteurs de la carcinogénèse (InVs)

1.1.6.3. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION À PAPILLOMAVIRUS

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met en général entre dix et vingt ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection. [13]

L'histoire naturelle varie selon le type : du type d'HPV dépend la probabilité qu'une infection reste inapparente ou se traduise par des anomalies cytologiques, que l'infection ou la maladie guérisse spontanément ou persiste, et que l'infection conduise à une lésion intra-épithéliale (CIN) de haut grade, qui régressera ou persistera (lésion précancéreuse). [14]

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé. (Figure 25) [13]

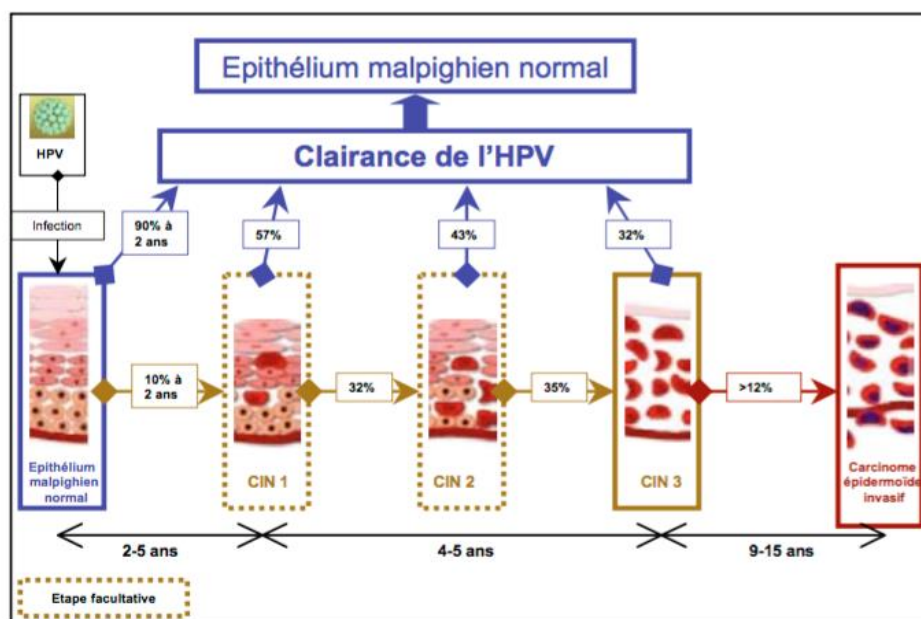


Figure 25. Histoire naturelle de l'infection à Papillomavirus (InVs)

Il y a élimination naturelle de l'infection dans 90% des cas en 12 à 18 mois, et dans 10% des cas l'infection persiste pendant plusieurs mois voire années avant de se transformer en lésion de bas grade. Ces lésions de bas grade peuvent à leur tour régresser spontanément ou évoluer en lésions de plus haut grade selon le type viral infectant mais nécessite alors l'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte.

1.1.7. IMMUNITÉ ET PAPILOMAVIRUS

Le tractus anogénital représente la porte d'entrée des HPV, dont la transmission fait intervenir avec une quasi exclusivité les muqueuses anogénitales. Dans un premier temps, se déroule au niveau de la muqueuse une réponse immunitaire locale, suivie quelques jours plus tard d'une réponse immunitaire systémique dite « spécifique », dont la finalité est de s'opposer à la pénétration des HPV et à leur persistance.

Celle-ci se distingue en deux types : l'immunité à médiation humorale, induisant la production d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines L1 et L2, et l'immunité à médiation cellulaire, dirigée contre les protéines précoces et induisant la destruction des cellules infectées et donc la régression des lésions.

La réponse immune joue un rôle capital dans le contrôle et l'évolution de l'infection, ainsi que dans la virulence des HPV.

1.1.7.1. IMMUNITÉ À MÉDIATION HUMORALE

Elle se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et donc par la synthèse, dans les sécrétions et dans le sang, d'anticorps de classe IgA et IgG dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines L1 et L2 du virus HPV.

La réponse immunitaire humorale du tractus génital féminin associe une synthèse locale à une transsudation¹ d'Ig depuis le plasma. Lors d'une infection génitale, la cinétique d'apparition de ces anticorps est lente et leur pic est de faible intensité du fait de l'absence de virémie. Les anticorps anti-HPV disparaissent avec le temps, mais peuvent persister plus de 10 à 20 ans.[15]

1.1.7.2. IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

Elle joue un rôle déterminant dans le contrôle et l'élimination des lésions. La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des HPV, passe obligatoirement par une présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Les CPA présentent ces antigènes à la fois aux lymphocytes T CD4 qui se différencieront en « *helpers* » et aux lymphocytes T CD8 qui se différencieront en « *cytotoxiques* ». Une fois stimulés, ils se dirigeront vers les épithéliums infectés pour y détruire les kératinocytes infectés selon deux modalités :

- Soit par la mise en place précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire grâce aux lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle important dans la clairance virale. Ils sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6.
- Soit par cytotoxicité directe grâce aux lymphocytes T CD8, qui sont les effecteurs antiviraux majoritaires dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont dirigés contre les protéines E6 et E7.[16]

1.1.7.3. CLAIRANCE² ET LATENCE³ DE L'INFECTION

Dans la plupart des cas, et particulièrement chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire. En effet, la clairance virale des HPV est assez rapide et fréquente, en 6 à 18 mois, selon le génotype. Plus de 80% des infections à HPV régressent spontanément.

Mais parfois, l'infection reste latente (l'ADNv ne se réplique pas et ne s'intègre pas). La latence se produit par limitation de la réplication de l'ADNv qui persiste sous forme épisomale. Aucun effet cytopathogène n'est détecté, l'épithélium apparaît sain. Il s'agit là d'un rôle de réservoir viral à partir duquel les HPV peuvent reprendre leur cycle de réplication (infection productive) suite à un événement extérieur.[17]

¹ *Transsudation= passage d'un fluide à travers une membrane*

² *Clairance= élimination de l'infection virale*

³ *Latence= persistance du virus dans l'organisme, sans symptômes*

1.2. LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES LIÉES AUX PAPILLOMAVIRUS

1.2.1. HISTOLOGIE DE L'UTÉRUS

Le col utérin, *cervix*, correspond à la partie inférieure de l'utérus et s'implante au sommet du vagin. Il comporte deux parties : l'exocol et l'endocol. (Figure 26)



Figure 27. Histologie de l'utérus (InVs)

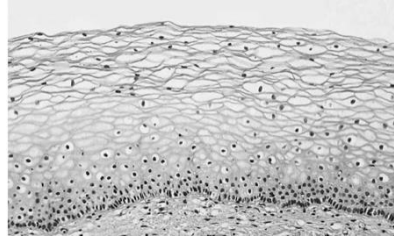


Figure 26. Muqueuse de l'exocol : épithélium malpighien non kératinisé

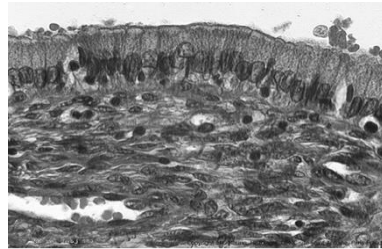


Figure 28. Muqueuse de l'endocol : épithélium glandulaire simple

L'exocol est la portion du col visible à la partie haute du vagin. Il est revêtu d'un épithélium malpighien non kératinisé. (Figure 27) C'est épithélium est identique et est en continuité avec celui du vagin.

L'endocol correspond au canal cervical. Il relie l'orifice externe à l'isthme utérin. Il est revêtu d'un épithélium glandulaire simple. (Figure 28) Cet épithélium s'invagine dans le chorion sous-jacent pour former les glandes endocervicales.

Entre ces deux parties se trouve la zone de jonction, qui est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. (Figure 29) Elle est également appelée zone de jonction pavimonto-cylindrique. [5]

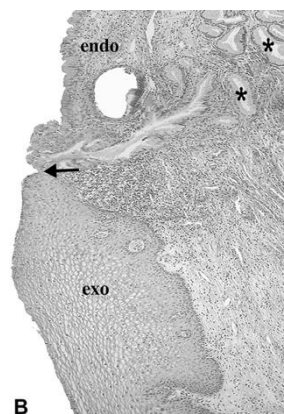


Figure 29. Zone de transition

Cette zone est en constante évolution au cours de la vie génitale. Elle constitue une zone de fragilité au niveau de laquelle le virus peut pénétrer dans l'organisme, car les cellules se répliquent activement. Ainsi, les virus dits à « haut-risque » peuvent atteindre leurs cellules cibles :

- Soit directement au niveau de la zone de jonction
- Soit par le biais d'une microlésion au niveau de l'exocol qui rend accessible les cellules basales de l'épithélium

1.2.2. CLASSIFICATION DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

Le cancer invasif du col utérin est précédé par une série de modifications intra-épithéliales qui constituent les lésions précancéreuses. Elles débutent le plus souvent à la jonction et s'étendent le long du canal endocervical et de l'exocol.

Il existe plusieurs systèmes de classification et dénomination des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Elles reposent sur des critères histologiques ou cytologiques selon les prélèvements effectués.

1.2.2.1. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

Devant le grand nombre d'appellations utilisées pour décrire les lésions précancéreuses, l'OMS réalise au début des années 1960 une première classification en dysplasie légère, dysplasie modérée, dysplasie sévère et carcinome *in situ* pour éviter toute confusion. [2]

Plus tard, Richart introduit la notion de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN), qui se caractérise par une désorganisation architecturale et une prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées au niveau de la zone de transformation du col utérin. Ces CIN sont classées en trois grades (1, 2 et 3) avant le stade de cancer proprement dit. La sévérité des lésions est fonction de la profondeur des atteintes de l'épithélium. (Figure 30)

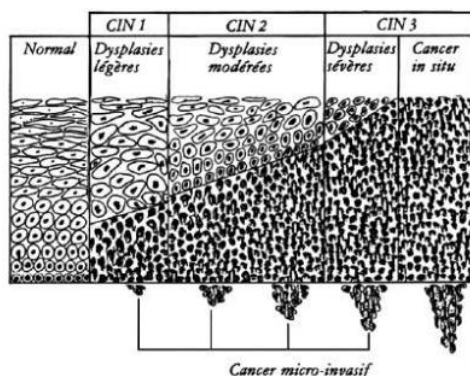


Figure 30. Classification des lésions précancéreuses selon Richart (CHP St Grégoire)

Le stade CIN 1 correspond à une lésion de taille inférieure au tiers inférieur de l'épithélium ; le stade CIN 2 correspond à une lésion de taille inférieure au tiers moyen de l'épithélium ; le stade CIN 3 quant à lui correspond à une lésion atteignant toute la hauteur de l'épithélium. On parle de cancer invasif lorsqu'il y a franchissement de la membrane basale et envahissement du derme.

1.2.2.2. CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE

Il s'agit d'une classification selon le système de Bethesda, apparu en 1988, et dont la dernière version de 2001 est celle recommandée actuellement par la haute autorité de santé (HAS). En effet, elle s'applique quel que soit la technique de frottis utilisée et permet de classer les échantillons cytologiques selon qu'ils permettent ou non une interprétation adéquate et de les codifier. Cette classification est accompagnée de recommandations en matière de qualité du frottis. (Figures 31 et 32)

Au final, cela permet une conclusion simple et explicite concernant la conduite à tenir du clinicien selon le résultat.[9]

Classification cytologique selon le système de Bethesda

Le système de Bethesda 2001 est recommandé pour formuler le compte rendu d'analyse cytologique des frottis cervico-utérins de dépistage. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis.

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour évaluation.
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison).

Interprétation et résultats

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M).
- Avec présence éventuelle de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens évoquant une candidose ; anomalie de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un virus *Herpes simplex*.
- Avec d'autres modifications non néoplasiques éventuelles : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

Anomalies des cellules malpighiennes

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère/CIN1.
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant les dysplasies modérée et sévère, CIS/ CIN2 et CIN3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision).
- Carcinome malpighien.

Anomalies des cellules glandulaires

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS).
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision (NOS).
- Adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS).
- Adénocarcinome.

Autres (liste non limitative)

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

Figure 31. Classification cytologique selon le système de Bethesda 2001[9]

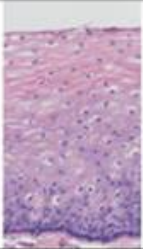
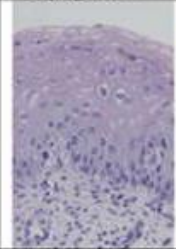
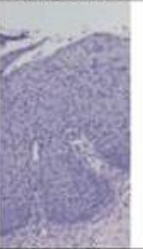

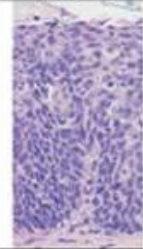
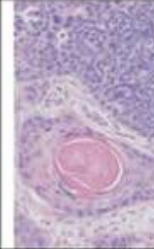
Non-Dysplastic Epithelium	LSIL	HSIL			Micro-Invasion
	CIN 1	CIN 2	CIN 3		
	Mild Dysplasia	Moderate Dysplasia	Severe Dysplasia	Carcinoma in Situ	
					

Figure 32. Tableau comparatif des lésions précancéreuses selon classification

1.2.2.3. ÉVOLUTION DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

Lorsque qu'une lésion précancéreuse est détectée, plusieurs évolutions sont possibles : soit la lésion régresse, soit elle progresse, soit elle persiste. Mais dans la majorité des cas, l'évolution est bénigne (régression de 32% à 57% selon le stade de la lésion). (Figure 33).[18]

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

Figure 33. Evolution des lésions précancéreuses (Ostör)

1.2.3. CLASSIFICATION DES LÉSIONS CANCÉREUSES

Dans certains cas, la lésion précancéreuse persiste et progresse dans l'organisme, parfois jusqu'au stade du cancer, avec un envahissement plus ou moins important. Une classification de ces cancers existe. La plus utilisée est la classification FIGO (Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) qui repose sur l'étendue du cancer dans l'organisme, et permet une stadification du cancer. (Figure 34)

Stadification du cancer invasif du col de l'utérus selon le système Figo

Le stade du cancer est l'un des indicateurs de pronostic les mieux connus. La stadification est fondée sur le système de classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (Figo), en fonction des données cliniques (examen clinique + colposcopie).

Stade I. Localisation stricte au col

- Stade IA : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope).
- Stade IA1 : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins.
- Stade IA2 : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et inférieur à 5 mm, largeur de 7 mm ou moins.
- Stade IB : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du stade IA2.
- Stade IB1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal.
- Stade IB2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.

Stade II. Extension extra-utérine sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

- Stade IIA : extension vaginale sans atteinte des paramètres.
- Stade IIA1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal.
- Stade IIA2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.
- Stade IIB : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres.

Stade III. Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

- Stade IIIA : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes.
- Stade IIIB : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

Stade IV. Invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

- Stade IVA : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale.
- Stade IVB : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres).

Figure 34. Stadification du cancer du col de l'utérus selon la classification FIGO [9]

Le cancer peut également être classifié de manière histologique : dans 85% des cas il s'agit de cancers épidermoïdes invasifs ou micro-invasifs et dans 10% des cas il s'agit d'adénocarcinomes.[19]

1.2.4. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIQUE DES LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES DUES À HPV

1.2.4.1. LE FROTTIS CERVICO-UTÉRIN

Le frottis cervico-utérin (FCU) est le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Il s'agit d'un examen cytologique⁴ consistant en un prélèvement de cellules au niveau du col et plus particulièrement au niveau de la jonction squamo-cylindrique.

⁴ Cytologie= analyse des cellules

Depuis 2012, deux techniques coexistent : [9]

- Le frottis conventionnel avec cytologie sur lame : on étale le prélèvement en couche mince uniforme en une fois, et on fixe immédiatement (à l'air ou à l'aide d'un fixateur)
- Le frottis avec cytologie en milieu liquide : les cellules prélevées sont mises en suspension dans un liquide de conservation. L'étalement est ensuite réalisé au laboratoire.

Les échantillons obtenus sont ensuite acheminés jusqu'au laboratoire d'anatomo-cytopathologie qui détermine le type et le degré de sévérité de l'anomalie cytologique éventuelle.

Une infection est suspectée par la présence de cellules caractéristiques appelées koïlocytes (Figure 35), mais pas obligatoirement, on peut aussi se baser sur des anomalies de cellules malpighiennes matures.

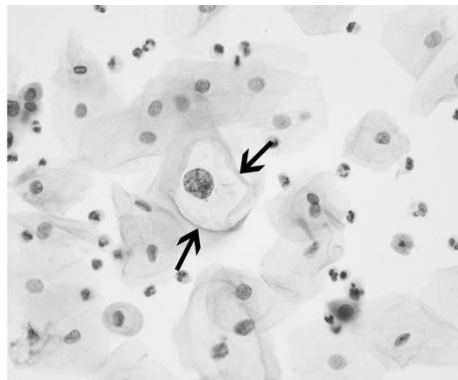


Figure 35. Koïlocyte vu au microscope

Le FCU est un examen indispensable bien que non diagnostique. Il a permis depuis son apparition, de diminuer l'incidence des cancers du col de l'utérus ainsi que la mortalité relative à cette pathologie. (Figure 36)

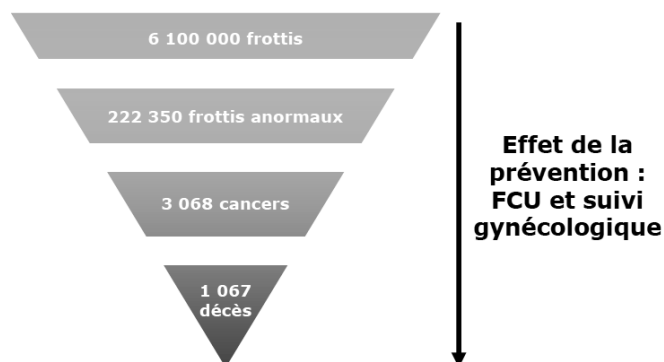


Figure 36. Effet bénéfique de la prévention par FCU

En cas d'anomalies du frottis, le gynécologue orientera alors la patiente vers des examens complémentaires selon les recommandations en vigueur.

○ EN CAS D'ANOMALIE TYPE ASC : (Figure 37)

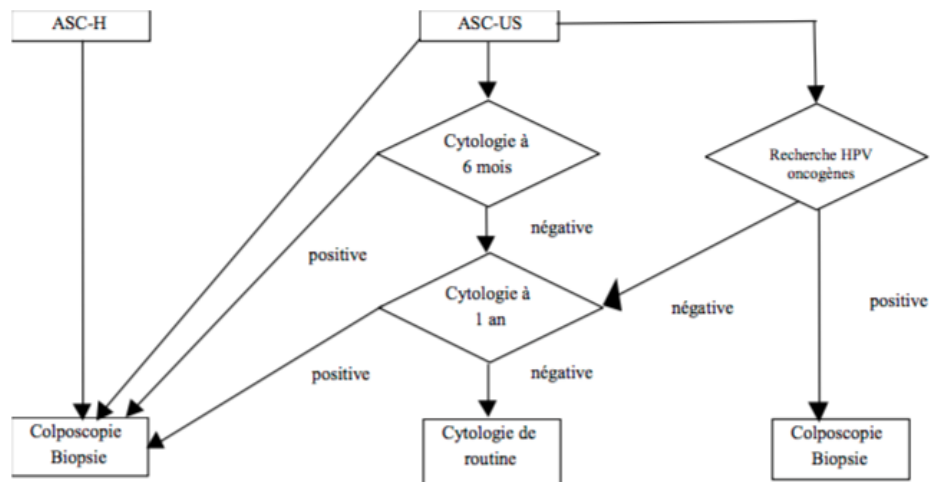


Figure 37. Conduite à tenir en cas de frottis anormal avec atypie de cellules malpighiennes (Anaes, 2002)

○ EN CAS D'ANOMALIE TYPE LSIL : (Figure 38)

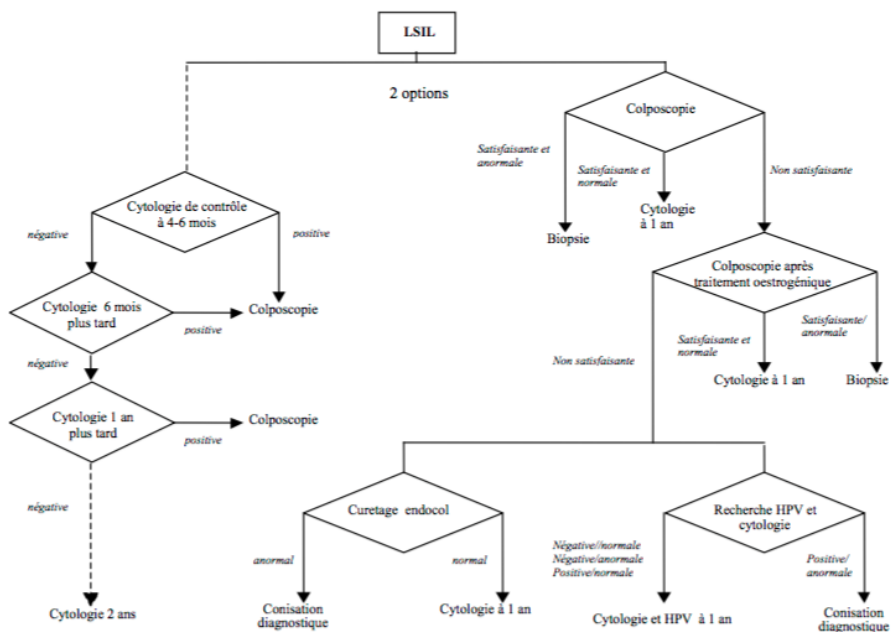


Figure 38. Conduite à tenir en cas de frottis anormal avec lésion malpighienne de bas grade (Anaes, 2002)

- EN CAS D'ANOMALIE TYPE HSIL : (Figure 39)

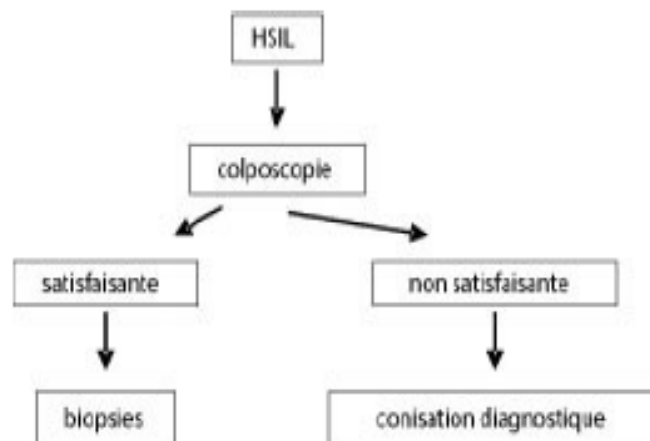


Figure 39. Conduite à tenir en cas de frottis anormal avec lésion malpighienne de haut grade (Anaes, 2002)

- EN CAS DE FROTTIS AVEC ANOMALIES DE CELLULES GLANDULAIRES (AGC) :

La HAS recommande que quelles que soient ces anomalies, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol soit recommandée. Si de plus, les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

Si ces examens sont normaux :

- en cas d'atypies des cellules glandulaires, il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois
- en cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome in situ (AIS) ou adénocarcinome ou suggérant une néoplasie, une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

1.2.4.2. LES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES

Le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses est effectué à partir d'études cytologiques ; le diagnostic, quant à lui, est effectué par études histologiques.

- LA COLPOSCOPIE :

C'est le fait de visualiser le col de l'utérus à un fort grossissement et à l'aide d'un colposcope. (Figure 40) La colposcopie se réalise à la suite d'un frottis anormal et permet de visualiser d'éventuelles lésions cervicales. (Figure 41) Si une anomalie est visible, le praticien réalisera une biopsie.

La colposcopie permet d'apprécier la gravité des lésions et de diriger vers un diagnostic histologique.[20]

Colposcopy

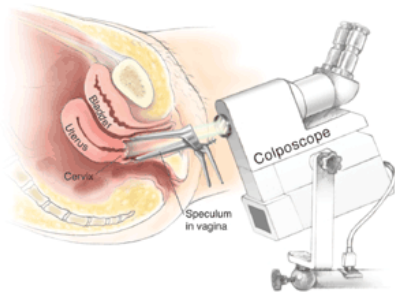


Figure 40. Examen de colposcopie à l'aide d'un colposcope

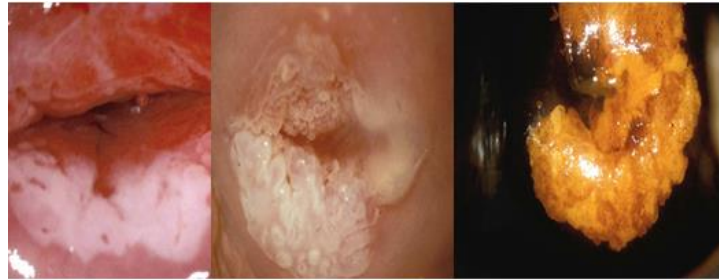


Figure 41. Images de col anormal en colposcopie (Monsonego)

○ LA BIOPSIE :

Il s'agit d'une étape de diagnostic proprement dite. Elle est réalisée à la suite d'un frottis anormal et d'une anomalie de l'aspect du col, sous contrôle colposcopique. On prélève alors un échantillon de la zone anormale dont l'épithélium sera analysé après épreuve au lugol (prélèvement de la zone dite « iodo-négative »).

L'étude microscopique de l'architecture cellulaire va permettre de coter le degré de gravité des états précancéreux en trois stades selon la classification de Richart, en fonction de la hauteur de l'épithélium atteint.

○ LE TEST HPV :

Le test HPV est indiqué en France uniquement dans le triage des frottis révélant une atypie malpighienne de signification indéterminée (ASC-US). Elle permet le génotypage et l'estimation de la prévalence des HPV à bas ou haut risque. Si une femme est porteuse d'un génotype 16 ou 18, elle sera plus à risque de développer un cancer du col par rapport aux autres types d'HPV.[21]

Le test HPV présente une meilleure sensibilité que le FCU (< 70%) pour la détection, en effet il permettrait d'augmenter de 10 à 5% la sensibilité et donc de rassurer totalement la patiente lorsqu'il est négatif.

Il utilise l'étude de l'ADN viral par les techniques d'hybridation ou d'amplification. Le résultat va alors permettre d'affirmer ou non la présence d'ADN viral. S'il est positif, il s'agit alors uniquement d'un indicateur de vigilance et permettra au praticien d'orienter la patiente vers des examens complémentaires.

Sensibilité : 79,1%

Spécificité : 95,1%

Valeur prédictive positive : 90,8%[21]

Le dépistage est l'étape la plus importante dans la prévention du cancer du col de l'utérus. De plus en plus dans les pays européens, le test HPV s'associe aux frottis conventionnels dans le dépistage de routine car il permettrait d'améliorer la sensibilité

de ce dernier et de rassurer les femmes ayant un résultat négatif au test HPV. En France, cette approche reste prometteuse mais est encore en évaluation. C'est l'évaluation du bénéfice médical et économique qui conduit à la mise en place des recommandations pour l'utilisation des techniques de dépistage disponibles.

1.2.4.3. ÉTAT ACTUEL ET RECOMMANDATIONS DU DÉPISTAGE EN FRANCE

Selon la HAS, « la lenteur avec laquelle une dysplasie légère évolue jusqu'au stade de carcinome fait du cancer du col de l'utérus une pathologie pour laquelle le dépistage est pertinent ». En effet, le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'évolution lente, il faut compter environ 10 à 20 ans avant l'apparition du stade cancer.

En France, il est recommandé depuis plusieurs années aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un dépistage par FCU tous les trois ans après deux FCU normaux à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990. Concernant la question du test HPV, la HAS a estimé dans ses recommandations publiées en 2012 que l'utilisation de ce test en dépistage primaire en population générale ne devait pas être mise en œuvre. (HAS) A l'étranger, et notamment au Royaume-Uni, le NHS (*National Health Service*) recommande depuis 2014 aux professionnels la cytologie en milieu liquide, ce qui permet le frottis associé au test HPV pour le dépistage primaire. Si le test HPV en ressort négatif, alors un examen de routine tous les 3 à 5 ans est mis en place.

En France, le programme de dépistage est dit individuel, c'est à dire qu'il est réalisé à la demande de la patiente et est assuré dans 90% des cas par les gynécologues. Entre 2007 et 2009, le taux de couverture était d'environ 58%, et seules 8% des femmes âgées de 25 à 65 ans ont un suivi adéquat triennal. Après 50 ans, le taux de couverture chute à moins de 50%. Ce dépistage « opportuniste » est confronté à de fortes disparités, à savoir géographiques, de par la répartition des gynécologues sur le territoire, et sociales (Figure 42), car les femmes aux revenus modestes sont deux fois plus nombreuses à n'avoir jamais réalisé un frottis. On considère que plus de 50% des femmes ne sont pas ou trop peu dépistées, quand 40% le sont trop souvent. [9]

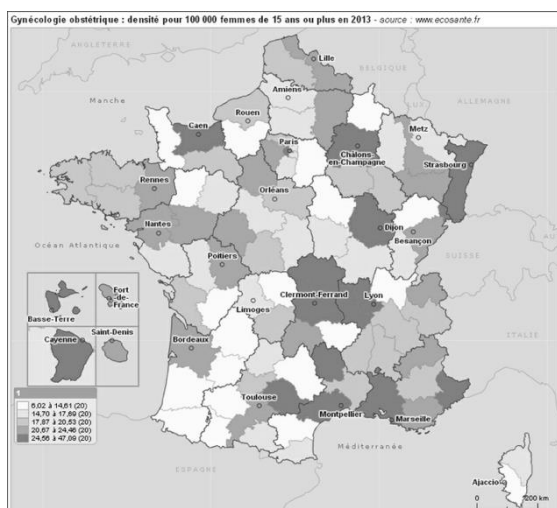


Figure 42. Densité de gynécologues-obstétriciens en France pour 100 000 femmes en 2013 (geoclip)

Malgré ce type de dépistage, le virus HPV reste responsable de 3000 nouveaux cas par an, dont 1000 décès. Depuis les années 1990, cinq départements français ont été mis à l'étude pour un dépistage dit « organisé » du cancer du col de l'utérus (Isère, Martinique, Doubs, Bas-Rhin et Haut-Rhin).

Ce dépistage organisé, à l'échelle nationale devra :

- Être centré sur les professionnels de santé déjà impliqués, le médecin traitant devra inciter systématiquement toutes ses patientes au dépistage. Et pour celles n'ayant pas accès aux centres de soins, un courrier personnel leur sera adressé.
- Contrôler la qualité des frottis, afin de garantir le même niveau de qualité sur l'ensemble du territoire français.
- Être déployé avec des actions complémentaires ciblées.

Une réflexion est également en cours sur la suppression des avances de frais ou la gratuité des tests de dépistage pour les femmes aux revenus les plus modestes, de même que les auto-prélèvements par voie urinaire pourraient leur être proposés. Ce dépistage permettrait d'atteindre un taux de couverture de 80% et de diminuer de 20% le nombre de décès. Le surcoût global d'environ 20 millions d'euros serait couvert à terme par les économies liées à la baisse des sur-dépistages.[22]

Attention, ne pas oublier que vaccins et dépistage se complètent, les vaccins n'étant efficaces que contre certains types de virus.

1.3. LES TRAITEMENTS

1.3.1. TRAITEMENT DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

Les CIN 1 régressent spontanément dans plus de 60% des cas en deux ans et ne justifient donc pas d'un traitement immédiat.

A l'opposé, les CIN 2 et 3 ont un potentiel de régression spontanée plus faible et exposent les patientes à un risque de progression vers un cancer infiltrant plus important.

Pour ces raisons, le dépistage d'un CIN 2 ou 3 impose classiquement son traitement.

On note deux types de techniques, la technique dite de destruction (par vaporisation au laser ou par cryothérapie) et la technique dite d'exérèse ou de conisation (par bistouri froid, par laser, par pointe fine électrique ou par résection à l'anse). Quelque soit la technique choisie, les principes de base à appliquer sont les mêmes, à savoir :

- La lésion et la totalité de la zone de transformation sont détruites ou réséquées
- Il faut une destruction ou résection suffisamment profonde (> 5 mm)
- La technique employée doit préserver la fertilité et l'avenir obstétrical des patientes

- Le traitement doit être effectué sous contrôle colposcopique direct par un opérateur expérimenté

Il s'agit d'un traitement « sur mesure », complet et le plus conservateur possible.

1.3.1.1. RECOMMANDATIONS ACTUELLES

○ LÉSIONS DE TYPE CIN 1 :

Ce type de lésion a un risque de 2 à 12% d'évolution vers un CIN 2 ou 3 et entre 0,15 et 0,26% de risque de cancer invasif. Etant très fréquentes chez les jeunes femmes, chez qui une exérèse serait à risque, le CNGOF recommande donc pour ces raisons l'abstention thérapeutique en cas de CIN 1.

Un traitement peut néanmoins être indiqué uniquement si la lésion persiste au moins 18 mois, ou en cas d'aggravation de la lésion vers un CIN 2 ou 3. Dans ces cas là seulement, un traitement peut être indiqué. On utilisera la vaporisation laser, la cryothérapie, la conisation laser ou par résection à l'anse.

○ LÉSIONS DE TYPE CIN 2 ET CIN 3 :

Ces lésions sont systématiquement traitées, car leur potentiel de régression spontané est beaucoup plus faible que pour un CIN 1. Le traitement consiste à retirer du col la partie la plus réduite possible en fonction de la gravité de la lésion. Une surveillance reste indispensable après le traitement.

1.3.1.2. LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES

○ LA VAPORISATION AU LASER :

Il s'agit d'un traitement destructeur (pas d'analyse histologique possible). Elle ne nécessite pas d'anesthésie préalable et se fait sous contrôle colposcopique.

La technique consiste à utiliser un laser au gaz carbonique (CO₂). Principalement indiqué dans les CIN 1.

○ LA CRYOTHÉRAPIE :

Il s'agit également d'un traitement destructeur sans anesthésie préalable, mais sans contrôle colposcopique.

On utilise une sonde « froide », de taille adaptée et branchée à un générateur de froid, contre le col de l'utérus et on détruit, par contact, la lésion et la zone de transformation. Cependant, ce geste reste peu précis.

○ LA CONISATION :

Il s'agit d'une technique d'exérèse, qui consiste à retirer un « cône » de col utérin emportant ainsi la lésion et la zone de transformation. Toujours sous anesthésie et sous guidage colposcopique.

Il peut s'agir d'une technique de conisation chirurgicale (technique agressive) ou d'une résection à l'anse diathermique qui permet une résection sur mesure.

1.3.2. TRAITEMENT DU CANCER INVASIF DU COL DE L'UTÉRUS

Dès le diagnostic anatomo-pathologique, la prise en charge doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée.

L'IRM est l'examen pré-thérapeutique de référence. Ensuite, l'indication thérapeutique sera fonction du stade de la classification FIGO et de la volonté de la patiente. Trois types de traitement sont utilisés : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie qui peuvent être utilisés seuls ou en association.

1.3.2.1. LES TECHNIQUES

○ LA CHIRURGIE :

Elle est principalement utilisée pour traiter les tumeurs limitées au col de l'utérus. En fonction du stade, l'exérèse sera plus ou moins élargie.

- Trachélectomie : ablation du col de l'utérus
- Hystérectomie : ablation de l'utérus
- Colpo-hystérectomie : hystérectomie et ablation du tiers supérieur du vagin ainsi que des ganglions lymphatiques
- Exentération pelvienne : ablation de l'ensemble du système génital féminin ainsi que des ganglions lymphatiques et de vessie et/ou du rectum

○ LA RADIOTHÉRAPIE :

Elle utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Deux techniques sont utilisées, seules ou en association :

- La radiothérapie externe : production de rayonnements ionisants dirigés vers la tumeur et certains tissus voisins depuis l'extérieur du corps
- La curiethérapie : consiste en l'utilisation de sources radioactives placées au contact de la tumeur soit dans la tumeur elle-même

○ LA CHIMIOTHÉRAPIE :

Elle est très souvent utilisée en association à la radiothérapie dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante.

- La chimiothérapie : consiste en l'administration de médicaments anticancéreux qui ont une action générale dans l'ensemble du corps. Elle agit sur le mécanisme de division des cellules cancéreuses (principalement utilisée si présence de métastases à distance).
- La radiochimiothérapie concomitante : c'est l'association d'une radiothérapie externe, d'une chimiothérapie et d'une curiethérapie, ayant pour but de renforcer l'action respective de chacun des traitements.

1.3.2.2. LE SUIVI

Le suivi a lieu tous les quatre mois pendant deux ans, puis tous les six mois pendant 3 ans, puis une fois par an en fonction des patientes et des situations cliniques particulières. Selon le stade du cancer, le taux de survie relative à 5 ans est relaté dans le tableau ci-dessous (Figure 43)

Stade	Survie relative à 5 ans
I	84 à 93 %
II	73 à 75 %
III	59 à 68 %
IV	35 %

Figure 43. Survie relative à 5 ans en fonction du stade (InCa)

La survie nette en 2008 était de 66% à 5 ans et de 59% à 10 ans. Le pronostic global n'est pas très bon, malgré les avancées thérapeutiques. Il est lié au stade, à la taille de la tumeur et à l'envahissement ganglionnaire.

2. BILAN DE LA VACCINATION ANTI-HPV : DE L'AMM À AUJOURD'HUI

La protection anti-HPV a débuté il y a environ cinquante ans, avec la découverte et la mise en place du FCU comme outil diagnostique d'une infection aux *Papillomavirus*. Depuis, les techniques se sont améliorées, l'oncogénicité de certains types a été découverte et peut désormais être mise en évidence mais, l'avancée majeure dans ce domaine a été la mise au point de deux vaccins prophylactiques. (Figure 44)

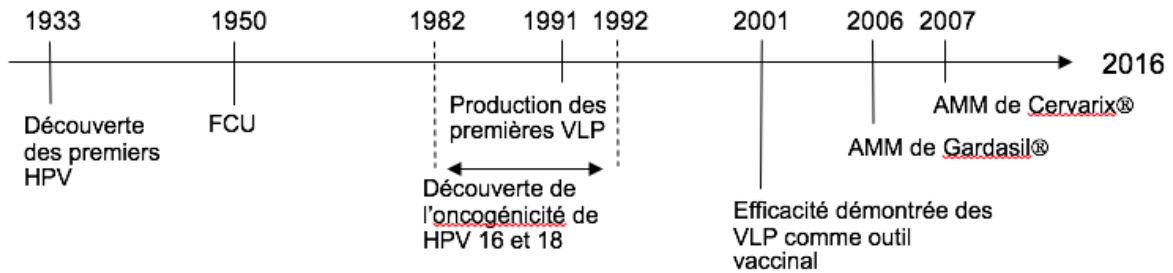


Figure 44. Chronologie de la prophylaxie anti-HPV

On va s'intéresser ici au bilan, dix ans après leur mise sur le marché, en termes d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité.

2.1. LES VACCINS PROPHYLACTIQUES

2.1.1. DÉVELOPPEMENT DES VACCINS ANTI-HPV

La conception de ces vaccins repose sur la propriété d'auto-assemblage de la protéine majeure de la capsid L1 des HPV. En effet, ces protéines vont s'assembler en VLP (*Virus Like Particle*) obtenues par génie génétique. (Figure 45)

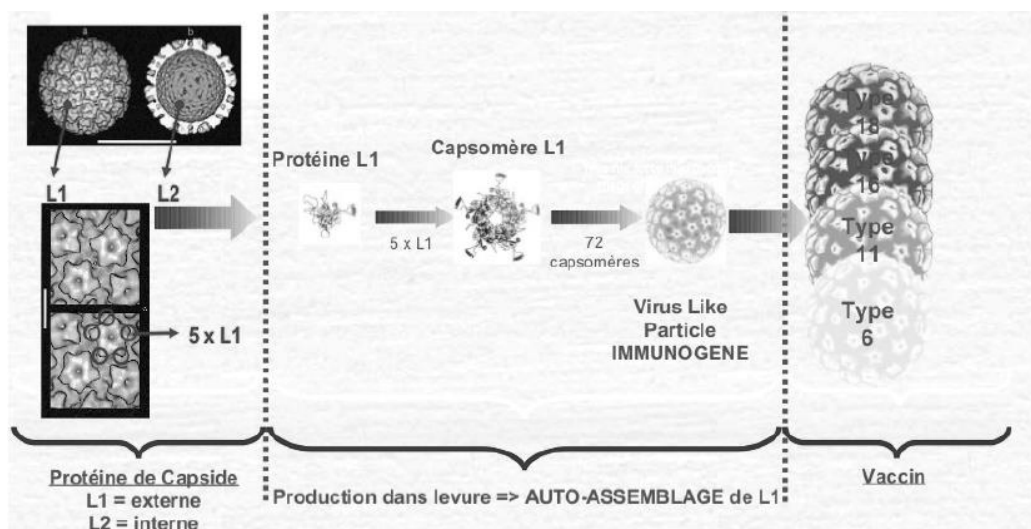


Figure 45. Procédé d'obtention des VLP par génie génétique (exemple du vaccin quadrivalent)

Plus précisément, le gène de la protéine L1 est introduit au sein d'une cellule eucaryote afin d'aboutir à la formation de VLP, qui adoptent une morphologie quasi-identique à celle des virions, ce qui leur confère la capacité à induire la production de hauts titres d'anticorps neutralisants. En effet, cet auto-assemblage permet de conserver les parties les plus immunogène, à savoir les épitopes conformationnels.

Au sein de ces VLP on ne retrouve aucune trace d'ADNv, ces VLP ne sont donc pas oncogènes. [5]

2.1.2. DEUX VACCINS : GARDASIL® ET CERVARIX®

2.1.2.1. COMPOSITIONS VACCINALES

Deux vaccins prophylactiques sont actuellement disponibles sur le marché : Gardasil®, commercialisé par le laboratoire Merck, a obtenu en premier l'AMM en 2006 ; et Cervarix®, commercialisé par le laboratoire Glaxo-Smithkline, pour lequel l'AMM a été obtenue en 2007. (Figure 46)

	GARDASIL®	CERVARIX®
<i>Caractéristiques</i>	Vaccin quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18	Vaccin bivalent HPV 16, 18
<i>Composition</i>	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
<i>Culture cellulaire des VLP</i>	Cellules eucaryotes de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levure)	Cellules eucaryotes de Baculovirus (insecte)
<i>Adjuvant</i>	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	ASO ₄ (Hydroxyde d'aluminium + lipide A détoxifié)
<i>Dose et voie d'administration</i>	0,5 mL par voie IM	0,5 mL par voie IM
<i>Prix</i>	121,36€/injection	109,60€/injection

Figure 46. Tableau comparatif de Gardasil® et Cervarix®

Rappelons ici le rôle des adjuvants dans la composition vaccinale.

Il s'agit de composants qui permettent d'augmenter la réponse immunitaire dirigée contre l'antigène. Ils augmentent l'immunogénicité de l'antigène, diminuent la quantité d'antigène par dose vaccinale ou le nombre d'injections assurant une immunité protectrice et augmentent l'efficacité du vaccin dans certaines populations particulières. Ils possèdent deux fonctions, ils sont à la fois immunostimulants et servent également de véhicule pour l'antigène.

2.1.2.2. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Contre le HPV avant qu'il n'infecte les cellules est l'approche retenue par les laboratoires commerçants de ces vaccins. Ceux-ci sont utilisés en prévention des HPV les plus agressifs.

L'effort est principalement porté vers HPV 16 et 18, responsables à eux seuls de plus de 80% des cancers du col de l'utérus.

2.1.2.2.1. GARDASIL®

Il s'agit d'un vaccin quadrivalent, dirigé contre les quatre types d'HPV les plus couramment rencontrés dans les cancers du col de l'utérus et les verrues génitales. Les indications de Gardasil® d'après le RCP sont :

- prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus liées aux HPV 16 et 18
- prévention du cancer du col de l'utérus lié aux HPV 16 et 18
- prévention des lésions précancéreuses de la vulve liées aux HPV 16 et 18
- prévention des verrues génitales liées aux HPV 6 et 11

Depuis 2014, Gardasil® a obtenu son AMM dans la prévention du cancer anal ainsi que des lésions anales précancéreuses dont on estime en Europe que 75 à 80% peuvent être attribuées aux HPV 16 et 18.

2.1.2.2.2. CERVARIX®

Il s'agit d'un vaccin bivalent, dirigé contre HPV 16 et 18. Les indications de Cervarix® d'après le RCP sont :

- prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin liées aux HPV 16 et 18
- prévention du cancer du col de l'utérus lié aux HPV 16 et 18

2.1.3. DESCRIPTION DES COHORTES D'ÉTUDE

L'efficacité vaccinale est dépendante de plusieurs facteurs propres à chaque individu, à leur vécu et à leur statut immunitaire. Différents groupes de population, appelés cohortes, ont donc été utilisés afin de comparer cette efficacité. Elles sont principalement fonction du statut immunitaire des individus.

2.1.3.1. POUR LE VACCIN GARDASIL®

Les études d'immunogénicité se focalisent sur différents groupes dont les critères sont l'âge. Pour Gardasil®, trois groupes d'âges ont été étudiés : les 10-15 ans, les 16-23 ans et les 24-45 ans.

2.1.3.1.1. LA COHORTE « PER PROTOCOL EFFICACY »

Dans cette thèse, nous utiliserons l'abréviation *PPE* pour la désigner.

Il s'agit d'un groupe de population respectant un maximum de critères. À savoir :

- Trois doses de vaccin injectées sur une période allant de 6 à 12 mois,
- Tous les sujets sont séronégatifs à J1 en ce qui concerne HPV 6, 11, 16 et 18,
- Tous les sujets sont PCR négatifs au premier jour de l'étude et jusqu'au septième mois, soit un mois après la dernière dose de vaccin,
- Le protocole d'étude est respecté dans son intégralité,
- Les cas d'infections survenant au cours de l'étude sont pris en compte à partir du septième mois.

2.1.3.1.2. LA COHORTE « MODIFIED INTENTION TO TREAT »

Dans cette thèse, nous utiliserons l'abréviation *MITT* pour la désigner.

Dans cette cohorte, les critères d'inclusion sont un peu moins sélectifs.

- Les sujets reçoivent au moins une dose de vaccin,
- Tous les sujets sont séronégatifs à J1 en ce qui concerne HPV 6, 11, 16 et 18,
- Tous les sujets sont PCR négatifs au premier jour de l'étude,
- Les cas d'infections survenant au cours de l'étude sont pris en compte à partir du septième mois.

2.1.3.1.3. LA COHORTE « INTENTION TO TREAT »

Dans cette thèse, nous utiliserons l'abréviation *ITT* pour la désigner.

Il s'agit de la cohorte la moins sélective.

- Les sujets reçoivent au moins une dose de vaccin,
- Les sujets sont soit séropositifs soit séronégatifs à J1,
- Les sujets sont soit PCR négatif soit PCR positif au premier jour de l'étude,
- Les cas d'infections survenant au cours de l'étude sont pris en compte à partir du septième mois.

2.1.3.2. POUR LE VACCIN CERVARIX®

Les études d'immunogénicité se focalisent sur différents groupes dont les critères sont l'âge. Pour Cervarix®, trois groupes d'âges ont été étudiés : les 10-14 ans, les 15-25 ans et les 26-55 ans.

2.1.3.2.1. LA COHORTE « ACCORDING TO PROTOCOL »

Dans cette thèse, nous utiliserons l'abréviation *ATP* pour la désigner.

Il s'agit d'un groupe de population respectant un maximum de critères. À savoir :

- Trois doses de vaccin injectées sur une période allant de 6 à 12 mois,
- Tous les sujets sont séronégatifs à J1 en ce qui concerne HPV 16 et 18,
- Tous les sujets sont PCR négatifs au premier jour de l'étude et jusqu'au septième mois, soit un mois après la dernière dose de vaccin,
- Le protocole d'étude est respecté dans son intégralité,
- Les cas d'infections survenant au cours de l'étude sont pris en compte à partir du septième mois.

2.1.3.2.2. LA COHORTE « TOTAL VACCINATED COHORT - 1 »

Dans cette thèse, nous utiliserons l'abréviation *TVC-1* pour la désigner.

Dans cette cohorte, les critères d'inclusion sont un peu moins sélectifs.

- Les sujets reçoivent au moins une dose de vaccin,
- Tous les sujets sont séronégatifs à J1 en ce qui concerne HPV 6, 11, 16 et 18,
- Tous les sujets sont PCR négatifs au premier jour de l'étude,
- Les cas d'infections survenant au cours de l'étude sont pris en compte à partir de la première dose de vaccin.

2.1.3.2.3. LA COHORTE « TOTAL VACCINATED COHORT »

Dans cette thèse, nous utiliserons l'abréviation *TVC* pour la désigner.

Il s'agit de la cohorte la moins sélective.

- Les sujets reçoivent au moins une dose de vaccin,
- Les sujets sont soit séropositifs soit séronégatifs à J1,
- Les sujets sont soit PCR négatif soit PCR positif au premier jour de l'étude.

2.2. ÉTUDES PORTÉES SUR L'IMMUNOGÉNÉICITÉ VACCINALE

2.2.1. MÉTHODES DE DOSAGE EMPLOYÉES

2.2.1.1. LA TECHNIQUE cLIA (COMPETITIVE LUMINEX IMMUNOASSAY)

C'est la principale technique utilisée par le laboratoire Merck dans ses études pour le vaccin Gardasil®. Son intérêt est de pouvoir quantifier simultanément les quatre types d'anticorps anti-HPV contenus dans le vaccin. (Figure 47)

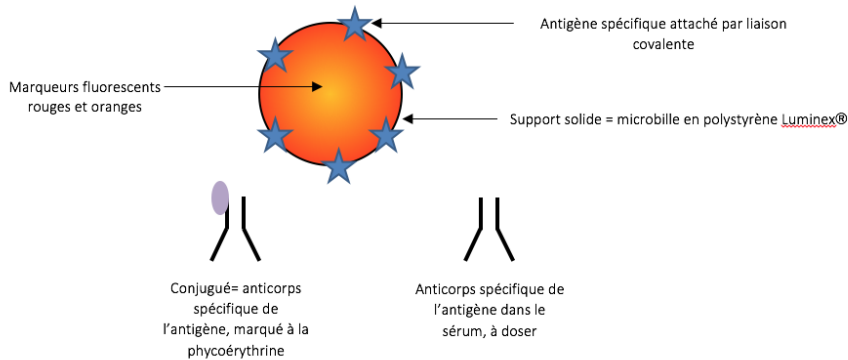


Figure 47. Principe de la technique cLIA

Il s'agit d'une technique basée sur la technique de compétition, cela signifie donc que l'activité fluorescente est inversement proportionnelle à la quantité d'anticorps dosée. [23]

2.2.1.2. LA TECHNIQUE ELISA (ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)

Ce test est utilisé par le laboratoire GSK pour le dosage de la réponse immunitaire au vaccin Cervarix®. Ce test permet de mesurer le nombre d'anticorps qui va se lier à un antigène (ici VLP spécifique des types contenus dans le vaccin) fixé à un support. Les anticorps liés seront alors détectés par des anticorps secondaires spécifiques d'une région constante des IgG humaines. Ce second anticorps est associé à une enzyme (ici la phosphatase alcaline) qui lors de la prochaine étape d'ajout du substrat, induira une modification de la couleur de la solution détectée grâce à un spectrophotomètre. (Figure 48) [24] Il s'agit d'une technique très sensible, rapide et reproductible pouvant être automatisée.

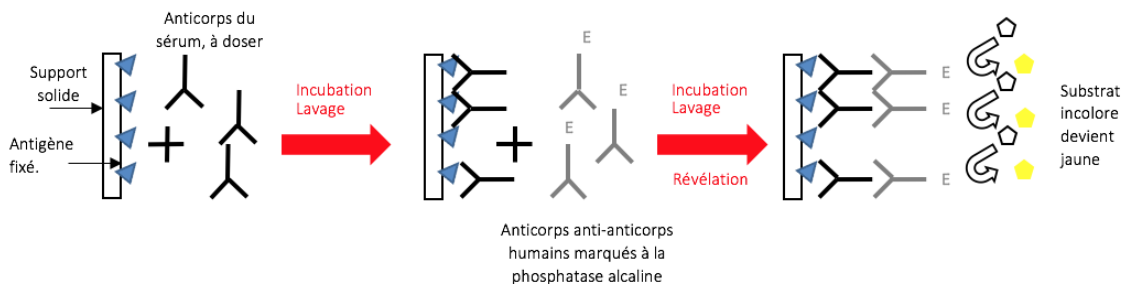


Figure 48. Principe du test ELISA

2.2.1.3. LA TECHNIQUE PBNA (PSEUDOVIRION-BASED NEUTRALISATION ASSAY)

Il s'agit ici d'un test *in vitro*, utilisé par les deux compagnies pour mesurer la présence d'anticorps neutralisants anti-L1 dans le sérum, spécifique de chaque type viral.

Le principe de ce test est la création de pseudovirions de papillomavirus par surexpression des gènes L1 et L2 dans des cellules de mammifères. A ces pseudovirions est intégré un plasmide codant pour une protéine fluorescente (Luciférase). Ces pseudovirions vont ensuite être utilisés pour infecter une culture cellulaire et transférer leur matériel génétique. L'expression de la protéine ne pourra se faire s'il y a présence d'anticorps neutralisants. (Figure 49) [25]

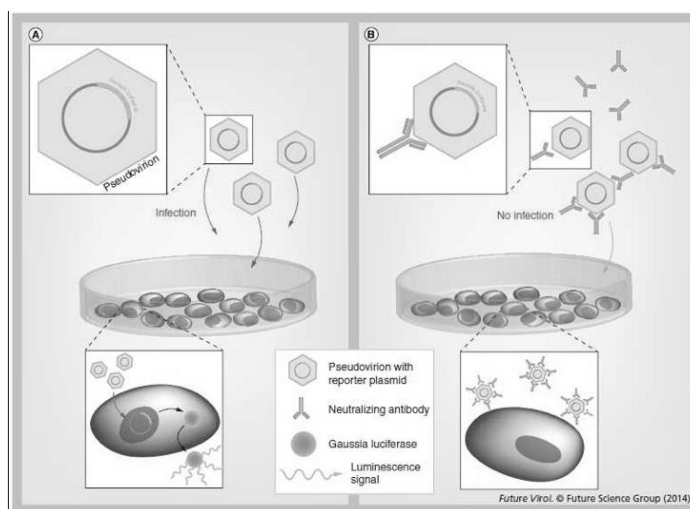


Figure 49. Principe de la technique PBNA

Une étroite corrélation a été montrée entre ce test et le test ELISA dans les études menées par GSK.[26]

2.2.2. IMMUNOGÉNÉCITÉ

2.2.2.1. DÉFINITION

L'immunogénicité est la capacité d'un antigène à induire une réponse immunitaire, et donc la production d'anticorps spécifiques, chez un individu donné et dans des conditions appropriées. Cette définition inclut également une notion qualitative et quantitative ; en effet, plus la réponse est rapide (qualitative) ou forte (quantitative), plus l'antigène est dit immunogène. Néanmoins, l'immunogénicité est variable d'un individu à l'autre.

2.2.2.2. L'IMMUNOGÉNÉCITÉ NATURELLE

La réponse immunitaire induite par la vaccination anti-HPV est différente de celle provoquée par une infection naturelle. Dans 90% des cas, le système immunitaire parvient à éliminer l'infection virale à HPV. Par la suite, on détecte dans le sérum de ces sujets des anticorps dirigés contre ce virus, il y a eu séroconversion.

Des valeurs de références biologiquement pertinentes ont été établies à partir de la réponse des anticorps chez des femmes ayant réussi à éliminer une infection à HPV de façon naturelle (étude GSK HPV-008) (Figure 50) [27] [28], (étude Merck HPV-007) (Figure 51) [29]

	Méthode ELISA (EL.U/ml)	Méthode PBNA (ED50)
[Anticorps anti-HPV 16]	29,8	180,1
[Anticorps anti-HPV 18]	22,6	187,3

Figure 50. Valeurs de référence d'une infection naturelle selon le type d'HPV, méthodes ELISA et PBNA (GSK 2014)

	Méthode cLIA (mMU/ml)
[Anticorps anti-HPV 6]	60
[Anticorps anti-HPV 11]	95
[Anticorps anti-HPV 16]	31
[Anticorps anti-HPV 18]	38

Figure 51. Valeurs de référence d'une infection naturelle selon le type d'HPV, méthode cLIA (Villa et al. 2006)

Il nous faut ici souligner que les valeurs de référence déterminées pour le vaccin Gardasil® n'ont été retrouvées qu'une seule fois dans la littérature [30] et, à l'inverse de Cervarix®, elles n'ont pas été homologuées par le laboratoire. Elles ne sont donc pas utilisées dans les études du vaccin quadrivalent, pour cause : un échantillon insuffisant de sujets, ce qui rend ces résultats non comparables à toute autre cohorte. Ces valeurs ne nous serviront ici que de point de repère.

2.2.3. LA RÉPONSE IMMUNITAIRE POST-VACCINALE

Il n'a pas été défini pour les vaccins HPV de taux minimum d'anticorps protecteurs pour prévenir d'une infection par le papillomavirus.

2.2.3.1. CERVARIX®

2.2.3.1.1. CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 15-25 ANS

La réponse immunitaire contre HPV-16 et HPV-18 a été évaluée chez des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans (n=1113 au départ de l'étude HPV-001) au moment de la vaccination et ayant été suivies jusqu'à 113 mois⁵ (n=431 à la fin de l'étude HPV-023), soit 9,4 ans, après l'administration de la première dose dans l'étude HPV 023 (sous-groupe de HPV 001/007).[31]

Plus de 99% des femmes sont demeurées séropositives à la fois pour HPV-16 et HPV-18, à chaque temps de mesure, selon les méthodes ELISA et PBNA. Les résultats obtenus en matière d'immunogénicité sur cette période sont présentés ci-dessous. (Figures 52 et 53)

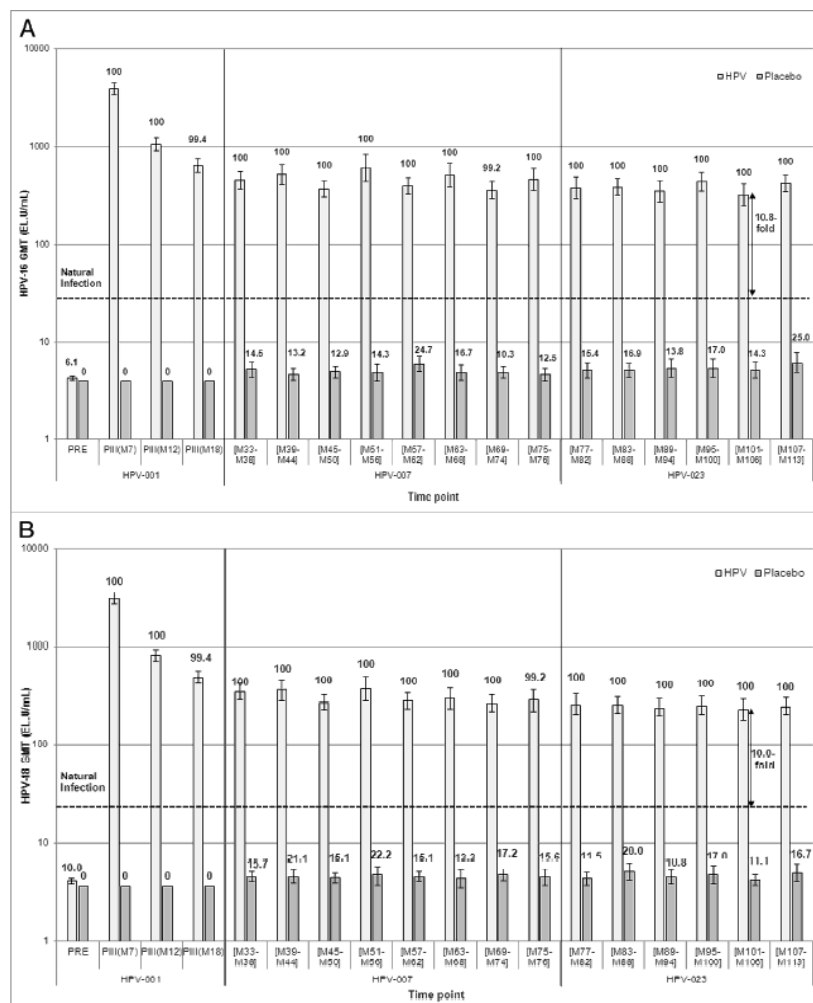


Figure 52. Taux de séropositivité et titres d'anticorps a) anti-HPV 16 et b) anti-HPV 18 sur 113 mois, mesurés par la méthode ELISA sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité (Naud et al. 2014)

⁵ étude HPV 023 (NCT 00518336), suivi moyen de 106,8 mois [77,7-113,0]

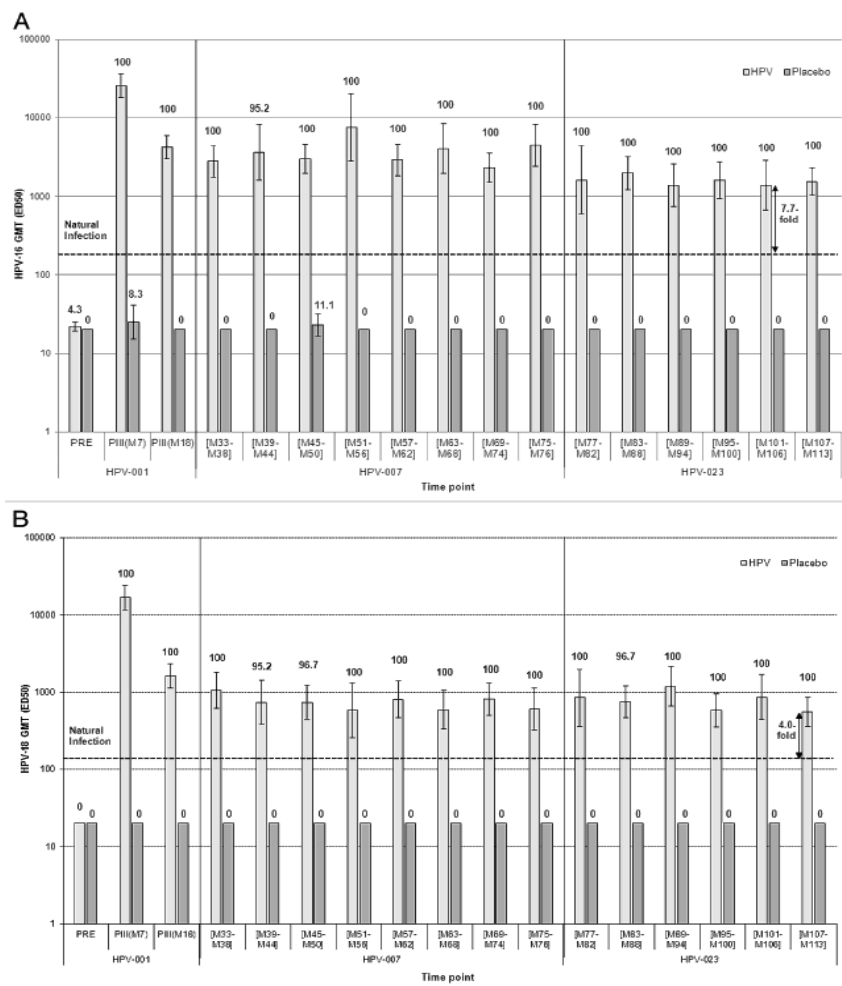


Figure 53. Taux de séropositivité et titres d'anticorps a) anti-HPV 16 et b) anti-HPV 18 sur 113 mois, mesurés par la méthode PBNA sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité (Naud et al. 2014)

Les titres en anticorps induits par le vaccin, présentent un pic au mois 7 et diminuent ensuite pour atteindre un plateau à partir du mois 18 sans décliner de manière sensible jusqu'au mois 113.

Au mois 113, les titres d'anticorps dirigés contre HPV-16 et 18 demeurent au moins dix fois supérieurs que ceux observés chez les femmes ayant éliminé l'infection de manière naturelle. (Figure 54)

DOSAGE PAR MÉTHODE ELISA (EL.U/ml)				
À M113 :	N	$[anticorps]_{Cervarix®}$	$[anticorps]_{infection\ naturelle}$	Ratios
Ac anti-HPV16	92	418,3	29,8	10,8
Ac anti-HPV18		242,6	22,6	10
DOSAGE PAR MÉTHODE PBNA (ED50)				
À M113 :	N	$[anticorps]_{Cervarix®}$	$[anticorps]_{infection\ naturelle}$	Ratios
Ac anti-HPV16	30	1549,8	180,1	7,7
Ac anti-HPV18		552,0	187,3	4

Figure 54. Calcul des ratios des concentrations en anticorps à M113 dans la population vaccinée par Cervarix® comparé à ceux produits par une infection naturelle

Cervarix® déclenche la production d'un titre d'anticorps élevé dans le sérum comparativement à une infection naturelle, et ces anticorps persistent jusqu'à au moins 9,4 ans. [31]

2.2.3.1.2. EXTRAPOLATIONS

Concernant les autres groupes d'âges, d'autres études ont été menées, afin de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les filles plus âgées et plus jeunes comparativement aux sujets de 15-25 ans.

2.2.3.1.2.1. CHEZ LES PRÉ-ADOLESCENTES

La non infériorité est démontrée chez les 10-14 ans par rapport aux 15-25 ans (étude HPV-012).

Les MGT induites par la vaccination suivent chez les 10-14 ans, le même profil cinétique que chez les 15-25 ans. À savoir, un pic d'anticorps atteint à M7, puis une diminution progressive jusque M24 pour ensuite former un plateau jusqu'au moins M120.

La séroconversion est de 100% chez tous les sujets vis à vis des HPV vaccinaux et ce jusqu'au mois 48. Les taux d'anticorps obtenus sont, au moins, deux fois supérieurs. (Figure 55) [32]

	10-14 ANS			15-25 ANS			Ratios
	N	MGT (EL.U/ml)	S (%)	N	MGT (EL.U/ml)	S (%)	
À M48 :							
Ac anti-HPV-16 :	49	2862,2	100	123	1186,2	100	2,4
Ac anti-HPV-18 :	46	940,8	100	123	469,8	100	2,0

Figure 55. Taux d'anticorps anti-HPV 16 et 18 chez les 10-14 ans et les 15-25 ans et calculs des ratios de non-infériorité à M48 (Petäjä et al. 2011)

Le taux d'anticorps induit par Cervarix® reste bien supérieur à celui induit par une infection naturelle : jusqu'à 50 fois supérieur pour HPV-16 et 25 fois supérieur pour HPV-18.

2.2.3.1.2.2. CHEZ LES PLUS DE 26 ANS

La non-infériorité est démontrée chez les plus de 26 ans par rapport aux 15-25 ans, dans l'étude HPV-014.

Les MGT induites par la vaccination suivent chez les plus de 26 ans, le même profil cinétique que chez les 15-25 ans. À savoir, un pic d'anticorps atteint à M7, puis une diminution progressive jusqu'à l'obtention d'un plateau jusque M84.

La séroconversion vis-à-vis des HPV vaccinaux a été maintenue jusqu'au mois 84, avec un taux supérieur à 99% pour HPV-16 et supérieur à 95% pour HPV-18, à chaque temps de mesure.

En ce qui concerne la production d'anticorps, Cervarix® induit une réponse immunitaire forte et durable pour toutes les tranches d'âge. Néanmoins, on observe que plus l'âge avance, moins les titres en anticorps vaccinaux sont élevés. (Figure 56)

À M48 :		N	MGT (EL.U/ml)	S(%)
15-25 ANS	Ac anti-HPV16	148	1382,7	100
	Ac anti-HPV18	154	475,5	100
26-45 ANS	Ac anti-HPV16	142	524,2	100
	Ac anti-HPV18	156	189,0	100
46-55 ANS	Ac anti-HPV16	127	324,0	100
	Ac anti-HPV18	156	122,9	99,4

Figure 56. Données d'immunogénicité selon les tranches d'âge à M48 (Étude HPV-014)

2.2.3.2. GARDASIL®

2.2.3.2.1. CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 16-23 ANS

Les études d'immunogénicité concernant Gardasil® ont été réalisées sur des cohortes de jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans (n=12 167 au départ de l'étude) au moment de la vaccination et ayant été suivies jusqu'à 108 mois (n=2878 à la fin de l'étude), soit 5 ans, après l'administration de la première dose. [33][32]

Au mois 108, les taux de séroconversion demeurent supérieurs à 94% pour chaque type d'HPV présent dans le vaccin, à l'exception d'HPV-18 pour qui le taux de séroconversion est de 60% et ce d'après les résultats donnés par la méthode cLIA. [34]

Les titres d'anticorps induits par la vaccination présentent un pic au mois 7 et déclinent progressivement jusqu'au mois 24 à partir duquel on observe un plateau jusqu'au mois 108, et ce pour chaque type d'HPV présent dans le vaccin. (Figure 57)

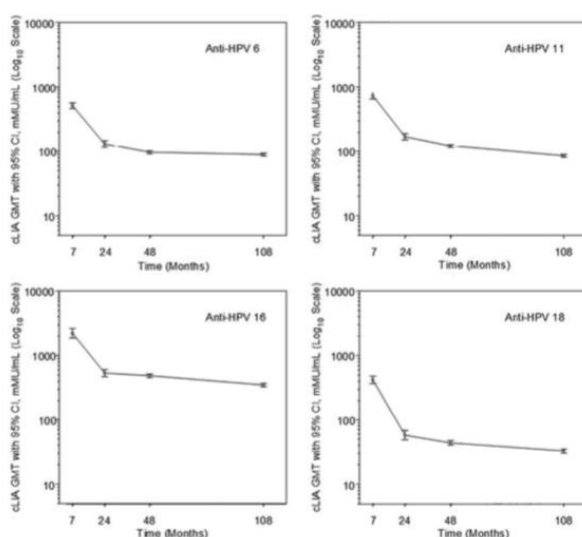


Figure 57. Cinétique des anticorps (cohorte ATP) jusqu'au mois 108 selon méthode cLIA (Nygård et al. 2015)

Au mois 108, les titres d'anticorps anti-HPV 16 et 18 sont supérieurs à ceux induits par une infection naturelle.

2.2.3.2.2. EXTRAPOLATIONS

Concernant les autres groupes d'âges, d'autres études ont été menées, afin de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les filles plus âgées et plus jeunes comparativement aux sujets de 16-23 ans.

2.2.3.2.2.1. CHEZ LES PRÉ-ADOLESCENTES

La non infériorité est démontrée chez les 10-15 ans par rapport aux 16-23 ans. Les MGT induites par le vaccin Gardasil® forment le même profil cinétique que celui induit par le vaccin chez les femmes de 16-23 ans. À savoir, un pic au mois 7, puis une diminution progressive des taux d'anticorps jusqu'au mois 24 pour former un plateau jusqu'au mois 96 au moins, et ce pour chaque type d'HPV présent dans Gardasil®.

La séroconversion est >99% pour tous les types vaccinaux. Pour chaque type d'HPV, les MGT sont jusqu'à 2 fois supérieurs chez les femmes de 10-15 ans. (Figure 58)

À M7 :	10-15 ANS			16-23 ANS			Ratio des MGT
	N	MGT (mMU/ml)	S (%)	N	MGT (mMU/ml)	S (%)	
Ac anti-HPV6 :	423	959	100	320	575	100	1,67
Ac anti-HPV11 :	423	1220	100	320	706	100	1,73
Ac anti-HPV16 :	424	4697	100	306	2548	100	1,84
Ac anti-HPV18 :	426	916	100	340	453	99,1	2,02

Figure 58. Taux d'anticorps anti-HPV 6/11/16/18 et de séroconversion chez les 10-15 ans et les 16-23 ans et calculs des ratios de non-infériorité à M7 (Block et al. 2006)

2.2.3.2.2.2. CHEZ LES PLUS DE 24 ANS

D'après les données d'immunogénicité recueillies jusqu'au mois 48 dans cette population, les titres en anticorps suivent le même profil cinétique que dans les autres études.

Au mois 7, plus de 97% des femmes initialement séronégatives, sont devenues séropositives pour tous les types d'HPV présents dans le vaccin. Cette séroconversion a été maintenue à plus de 92% au mois 48, hormis pour l'HPV-18 dont le taux a chuté de près de la moitié. (Figure 59)

	À M7	À M48
	<i>Séroconversion (%)</i>	<i>Séroconversion (%)</i>
<i>Ac anti-HPV₆ :</i>	98,4	91,5
<i>Ac anti-HPV₁₁ :</i>	98,1	92,0
<i>Ac anti-HPV₁₆ :</i>	98,8	97,4
<i>Ac anti-HPV₁₈ :</i>	97,3	47,9

Figure 59. Données d'immunogénicité selon méthode cLIA à M7 et M48 (Castellsagué et al., 2011)

En ce qui concerne la production d'anticorps, Gardasil® induit une réponse immunitaire inférieure à celle obtenue chez les 16-23 ans.(Figure 60) [35]

À M7 :	<i>MGT (mMU/ml)</i>			<i>Séroconversion (%)</i>		
	16-23 ANS	24-34 ANS	35-45 ANS	16-23 ANS	24-34 ANS	35-45 ANS
<i>Ac anti-HPV₆ :</i>	542	444	398	99,8	98,7	98,2
<i>Ac anti-HPV₁₁ :</i>	762	601	514	99,7	98,6	97,7
<i>Ac anti-HPV₁₆ :</i>	2297	2345	2134	99,8	99,5	98,2
<i>Ac anti-HPV₁₈ :</i>	461	399	326	99,5	98,4	96,4

Figure 60. Données d'immunogénicité au mois 7 selon tranche d'âge (Muñoz et al. 2009)

2.2.3.3. ÉTUDE COMPARATIVE DES DONNÉES D'IMMUNOGÉNÉICITÉ DE GARDASIL® VS CERVARIX®

Bien que Cervarix® et Gardasil® aient deux compositions différentes et donc des profils d'efficacité attendus différents, ils ciblent tout deux les deux types d'HPV les plus oncogéniques, à savoir HPV-16 et HPV-18. L'étude HPV-010 est une étude qui a permis de comparer l'immunogénicité de ces deux vaccins chez des femmes âgées de 18 à 45 ans, via l'utilisation des méthodes ELISA et PBNA.

Au mois 60, pour la cohorte vaccinée par Cervarix®, plus de 98% des femmes sont demeurées séropositives pour les deux types d'HPV. Concernant Gardasil®, le taux de séropositivité pour HPV-16 reste supérieur à 95% dans toutes les tranches d'âge et supérieur à 61% pour HPV-18. (Figure 61) [36]

ATP cohort for immunogenicity, seronegative and DNA-negative prior to vaccination								
Age	Antigen	HPV-16/18 vaccine			HPV-6/11/16/18 vaccine			GMT Ratio [95% CI]
		N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	
18-26 y	HPV-16	35	100 [90.0, 100]	4118 [2742, 6184]	40	97.5 [86.8, 99.9]	530 [343, 818]	7.8 [4.3, 14.0]
	HPV-18	39	100 [91.0, 100]	1523 [968, 2395]	52	76.9 [63.2, 87.5]	126 [84.0, 190]	12.1 [6.6, 22.1]
27-35 y	HPV-16	43	100 [91.8, 100]	1925 [1302, 2847]	29	96.6 [82.2, 99.9]	346 [215, 558]	5.6 [3.0, 10.2]
	HPV-18	54	98.1 [90.1, 100]	967 [701, 1334]	36	61.1 [43.5, 76.9]	74.4 [46.8, 118]	13.0 [7.6, 22.3]
36-45 y	HPV-16	46	100 [92.3, 100]	1785 [1233, 2583]	47	95.7 [85.5, 99.5]	765 [468, 1249]	2.3 [1.3, 4.3]
	HPV-18	55	100 [93.5, 100]	817 [555, 1202]	51	74.5 [60.4, 85.7]	105 [71.8, 154]	7.8 [4.5, 13.3]

TVC, irrespective of serostatus and DNA status prior to vaccination								
Age	Antigen	HPV-16/18 vaccine			HPV-6/11/16/18 vaccine			P value Kruskal Wallis*
		N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	
18-26 y	HPV-16	62	100 [94.2, 100]	4036 [2876, 5664]	65	98.5 [91.7, 100]	832 [570, 1214]	< 0.0001
	HPV-18	62	100 [94.2, 100]	1525 [1069, 2176]	65	76.9 [64.8, 86.5]	120 [84.0, 172]	< 0.0001
27-35 y	HPV-16	76	100 [95.3, 100]	2550 [1866, 3485]	60	98.3 [91.1, 100]	859 [547, 1349]	< 0.0001
	HPV-18	76	98.7 [92.9, 100]	1094 [820, 1461]	60	71.7 [58.6, 82.5]	122 [80.2, 186]	< 0.0001
36-45 y	HPV-16	75	100 [95.2, 100]	2321 [1629, 3306]	82	97.6 [91.5, 99.7]	1110 [741, 1661]	0.00496
	HPV-18	75	97.3 [90.7, 99.7]	870 [611, 1239]	82	80.5 [70.3, 88.4]	190 [128, 281]	< 0.0001

Figure 61. Données d'immunogénéité au mois 60 (Einstein et al. 2014)

Concernant la cinétique des anticorps, elle apparaît similaire pour les deux vaccins. À savoir, un pic au mois 7 suivi d'une diminution progressive jusqu'à obtenir un plateau à partir des mois 18 à 24 post-vaccination. (Figure 62)

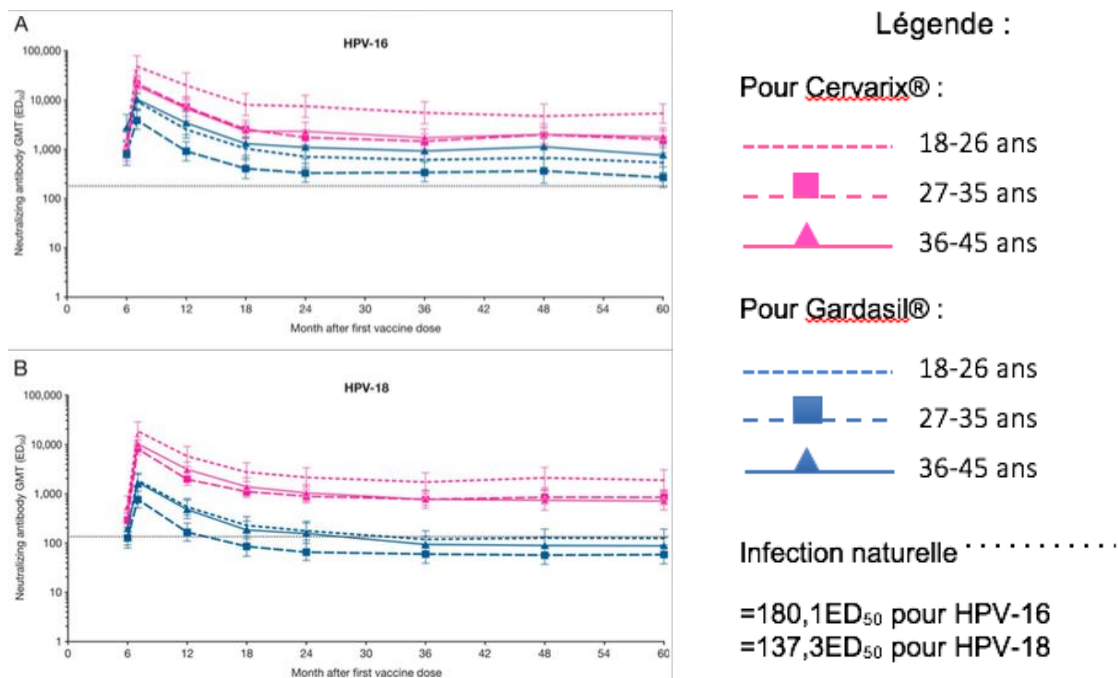


Figure 62. Cinétique des titres en anticorps A) anti-HPV 16 et b) anti-HPV 18 jusqu'au mois 60 d'après méthode PBNA (Einstein et al. 2014)

Il a été démontré que les deux vaccins induisent une réponse immunitaire en anticorps neutralisants anti-HPV 16 et 18 soutenue dans le temps ; cependant, les résultats sont en faveur du vaccin bivalent Cervarix® qui présente des titres d'anticorps neutralisants anti-HPV 16 et 18 bien supérieurs à ceux produits par Gardasil® ou par une infection naturelle. [37]

2.3. EFFICACITÉ VACCINALE

2.3.1. LES MARQUEURS D'EFFICACITÉ

Etant donné le temps mis à un cancer du col de l'utérus pour se développer, environ 10 à 20 ans, des marqueurs de substitutions ont été employés, jugés comme étant des étapes indispensables et nécessaires à son développement.

Ils sont les suivants :

- Les Néoplasies Intra-épithéliales Cervicales (CIN) :
Dites de « bas grade », également appelées CIN de type 1
Dites de « haut grade », également appelées CIN de types 2 et 3
- L'Adénocarcinome In Situ (AIS)
- Les Néoplasies Intra-épithéliales Vulvaires (VIN)
- Les Néoplasies Intra-épithéliales Vaginales (VaIN)
- Les infections persistantes à HPV, à 6 et à 12 mois

Ces marqueurs sont utilisés dans les différentes études cliniques afin de déterminer l'efficacité vaccinale contre le développement des cancers cervicaux, vulvaires et vaginaux.

2.3.2. RÉSULTATS D'EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN 2+

2.3.2.1. LIÉES AUX HPV VACCINAUX

2.3.2.1.1. GARDASIL®

Lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et 18	<i>Gardasil® N/n</i>	<i>Placebo N/n</i>	<i>Efficacité vaccinale</i>	<i>IC à 95%</i>
<i>Cohorte PPE</i>	8492 / 1	8462 / 85	98,8%	93,3 ; 100
<i>Cohorte MITT-2</i>	9344 / 3	9400 / 121	97,5%	92,6 ; 99,5
<i>Cohorte ITT</i>	9834 / 142	9897 / 255	44,3%	31,4 ; 55,0

Figure 63. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et 18 selon la cohorte d'étude

CIN2+ : Néoplasie cervicale intra-épithéliale de type 2 et plus

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité vaccinale de Gardasil® (Figure 63) envers les lésions CIN 2+ liées à HPV 16 et 18 est très satisfaisante concernant les groupes initialement naïfs aux HPV vaccinaux. L'efficacité vaccinale étant de 98,8% et 97,5% pour les cohortes *PPE* et *MITT-2* respectivement. Elle devient cependant moyennement satisfaisante concernant le groupe *ITT* avec une efficacité vaccinale de 44,3%.

2.3.2.1.2. CERVARIX®

L'efficacité vaccinale de Cervarix® sur les lésions CIN 2+ liées aux deux types d'HPV vaccinaux passe de 94,5% à 97,7% dans la cohorte TVC-1 après application de l'algorithme. L'efficacité vaccinale est ici aussi, plus que satisfaisante. (Figure 64)

HPV Type	ATP cohort for efficacy				
	Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy		
			%	96.1% CI	P-value
HPV-16/18	7344 (1)	7312 (53)	98.1	88.4, 100	<0.0001
HPV-16	6303 (0)	6165 (45)	100	91.0, 100	<0.0001
HPV-18	6794 (1)	6746 (13)	92.3	45.7, 99.9	0.0009

HPV Type	TVC-1				
	Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy		
			%	96.1% CI	P-value
HPV-16/18	8040 (5)	8080 (91)	94.5	86.2, 98.4	<0.0001
HPV-16	6921 (3)	6923 (73)	95.9	87.0, 99.3	<0.0001
HPV-18	7455 (2)	7480 (24)	91.6	64.6, 99.2	<0.0001

Figure 64. Résultats d'efficacité vaccinale de Cervarix® envers les lésions CIN 2+ liées aux types vaccinaux dans les cohortes ATP et TVC-1 après application de l'algorithme

2.3.2.2. LIÉES À TOUS TYPES D'HPV

2.3.2.2.1. GARDASIL®

Lésions CIN2+ associées à tous les types HPV	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité vaccinale	IC à 95%
Cohorte MITT-2	8538 / 162	8569 / 222	27,1%	10,3 ; 40,9
Cohorte ITT	8557 / 361	8585 / 417	13,5%	0,1 ; 25,1

Figure 65. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions CIN2+ associées à tous les types HPV selon la cohorte de l'étude

CIN2+ : Néoplasie cervicale intra-épithéliale de type 2 et plus

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

Concernant l'efficacité vaccinale de Gardasil® (Figure 65) envers les lésions CIN 2+ liées à tous les types d'HPV, on tombe à 27,1% et 13,5% pour les cohortes MITT-2 et ITT respectivement.

2.3.2.2.2. CERVARIX®

L'impact de Cervarix® concernant tous les types oncogéniques d'HPV résulte d'une combinaison de croisement d'efficacité contre HPV 16 et 18 et d'autres types d'HPV.

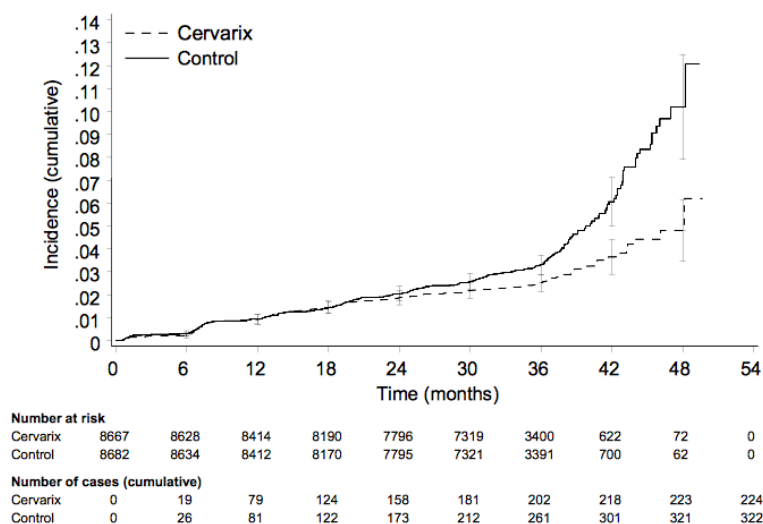
Cette efficacité a été évaluée principalement au sein de deux cohortes qui permettent de représenter l'impact le plus fort et l'impact le plus faible attendu du vaccin. La cohorte TVC naïve représente la population ciblée par une vaccination de routine (jeunes adolescentes n'ayant aucune expérience sexuelle). La cohorte TVC représente la population ciblée par une vaccination de rappel.

Endpoint	Cervarix N (Cases)	Control N (Cases)	Vaccine Efficacy		
			%	96.1% CI	P-value
TVC					
CIN1+	8667 (451)	8682 (577)	21.7	10.7, 31.4	<0.0001
CIN2+	8667 (224)	8682 (322)	30.4	16.4, 42.1	<0.0001
CIN3+	8667 (77)	8682 (116)	33.4	9.1, 51.5	0.0058
TVC-naïve					
CIN1+	5449 (106)	5436 (211)	50.1	35.9, 61.4	<0.0001
CIN2+	5449 (33)	5436 (110)	70.2	54.7, 80.9	<0.0001
CIN3+	5449 (3)	5436 (23)	87.0	54.9, 97.7	<0.0001

Figure 66. Efficacité vaccinale de Cervarix® sur les CIN concernant les cohortes TVC et TVC-naïve

On observe une efficacité statistiquement significative concernant CIN1+ et CIN 2+ dans les deux groupes, mais beaucoup plus importante dans le groupe TVC-naïve (de 21,7% à 50,1% pour CIN1+ et de 30,4% à 70,2% pour CIN2+). Le marqueur d'efficacité le plus proche du cancer (CIN3+) est celui avec le meilleur taux d'efficacité pour les deux groupes : 33,4% dans le groupe TVC et 87,0% dans le groupe TVC naïve. Ce tableau montre que l'efficacité vaccinale augmente avec la sévérité des lésions.

Au sein d'une population naïve, Cervarix® protège contre 70,2% de toutes les lésions CIN2+ et contre 87,0% de toutes les lésions CIN3+. La proportion des lésions CIN2+ liées aux HPV 16 et 18 est d'environ 52% et de 70% concernant les CIN3+. Il y a donc une efficacité vaccinale qui va au-delà de la simple protection contre HPV 16 et 18. (Figure 66)



Time in months represents the actual time from first vaccination to when the case was identified.

Figure 67. Incidence des CIN2+ quelque soit le type d'HPV sur la cohorte TVC en fonction du temps jusque M48

Les deux groupes présentent des courbes qui se confondent jusqu'au mois 18. Cela se justifierait par le fait qu'il s'agit de CIN2+ résultants d'infections ayant eu lieu avant la vaccination. Après le mois 18, les deux courbes se séparent franchement, avec l'apparition de CIN2+ résultant d'infections post vaccination, la divergence est nette au mois 36. (Figure 67)

2.3.3. RÉSULTATS D'EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS EXTERNES

2.3.3.1. LIÉES AUX HPV 6, 11, 16 ET 18

Lésions externes associées aux HPV vaccinaux	<i>Gardasil®</i> N/n	<i>Placebo</i> N/n	<i>Efficacité Vaccinale</i>	<i>IC à 95%</i>
<i>Cohorte PPE</i>	7899 / 2	7900 / 189	99%	96,2 ; 99,9
<i>Cohorte MITT-2</i>	8760 / 11	8787 / 260	95,8%	92,3 ; 97,9
<i>Cohorte ITT</i>	8954 / 72	8964 / 319	77,6%	71,0 ; 82,9

Figure 68. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions externes associées aux quatre types d'HPV vaccinaux selon la cohorte d'étude

Lésions externes : condylomes, VIN, VaIN

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité vaccinale de Gardasil® (Figure 68) envers les lésions externes liées aux quatre types HPV vaccinaux est satisfaisante, elle est de 99% pour la cohorte PPE, 95,8% pour la cohorte MITT-2, et de 77,6% pour la cohorte ITT.

2.3.3.2. LIÉES À TOUS TYPES D'HPV

Lésions externes associées à tous les types HPV	<i>Gardasil®</i> N/n	<i>Placebo</i> N/n	<i>Efficacité Vaccinale</i>	<i>IC à 95%</i>
<i>Cohorte MITT-2</i>	8667 / 120	8680 / 942	65,1%	57,0 ; 71,9
<i>Cohorte ITT</i>	8687 / 213	8697 / 415	49,0%	39,6 ; 56,9

Figure 69. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions externes associées à tous les types d'HPV selon la cohorte d'étude

Lésions externes : condylomes, VIN, VaIN

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité vaccinale de Gardasil® (Figure 69) envers les lésions externes liées à tous les types HPV est meilleure dans la cohorte MITT-2 (VE= 65,1%) que dans la cohorte ITT (VE= 49,0%).

2.3.4. CONCLUSION

Il est difficile de comparer l'efficacité des deux vaccins, les études étant faites sur des populations différentes. Néanmoins, les résultats qui en ressortent montrent de très bonnes efficacités sur les populations naïves vis-à-vis des HPV oncogéniques concernant tant les lésions externes que les CIN, d'où la grande importance de vacciner les jeunes filles avant la possibilité d'être en contact avec un papillomavirus.

Les résultats concernant les CIN semblent tout de même en faveur de Cervarix® concernant les types 16-18 mais aussi concernant tous les types oncogéniques.

3. L'AVENIR DE LA VACCINATION ANTI-HPV

3.1. GARDASIL 9®, VACCIN DE SECONDE GÉNÉRATION

3.1.1. PRÉSENTATION DU VACCIN

Gardasil 9®, est le second vaccin prophylactique commercialisé par le Laboratoire Merck contre le cancer du col de l'utérus. Il a été approuvé en Décembre 2014 aux Etats-Unis, en Février 2015 au Canada et en Juin 2015 en Australie et dans l'Union Européenne. La date précise de sa mise sur le marché en France, n'est pour l'instant, pas connue. (Figure 70)



Figure 70. Vaccin Gardasil 9®

3.1.1.1. COMPOSITION

Comme son nom l'indique, Gardasil 9® cible neuf types d'HPV parmi les plus oncogènes du monde : les types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 soit cinq de plus que son prédécesseur Gardasil®.

Il s'agit d'un vaccin recombinant, préparé à partir de VLP purifiées de la protéine L1 de chaque type d'HPV et cultivées sur des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae*. Comme Gardasil®, il nécessite un schéma vaccinal en trois doses (M0, M2 et M6) dans la région deltoïdienne. (Figure 71)

TYPE D'HPV	DOSAGE
HPV-6	30 µg
HPV-11	40 µg
HPV-16	60 µg
HPV-18	40 µg
HPV-31	20 µg
HPV-33	20 µg
HPV-45	20 µg
HPV-52	20 µg
HPV-58	20 µg
AAHS ⁶	500 µg

Figure 71. Composition du vaccin Gardasil9®

⁶ AAHS = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate, adjuvant du laboratoire Merck

3.1.1.2. INDICATIONS

Il est destiné aux filles âgées de 9 à 26 ans, dans la prévention des cancers cervicaux, vulvaires, vaginaux et anaux ; dans les lésions précancéreuses ou dysplasiques causés par ces neuf types vaccinaux, ainsi que contre les verrues génitales causées par HPV 6 et 11.

Il est également destiné aux garçons de 9 à 15 ans dans la prévention des cancers anaux, des lésions précancéreuses ou dysplasiques causés par ces neuf types vaccinaux ainsi que contre les verrues génitales causées par HPV 6 et 11. [38]

3.1.1.3. INTÉRÊT DE GARDASIL 9® SUR LE MARCHÉ ANTI-HPV

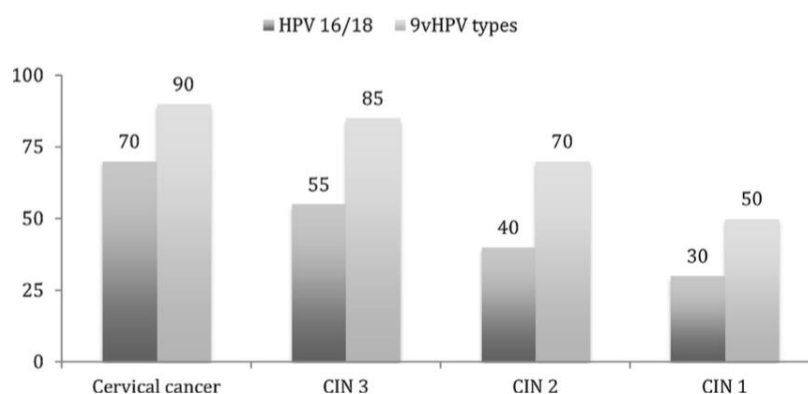


Figure 72. Impact des HPV à haut-risque inclus dans les vaccins sur lésions CIN 1, CIN 2, CIN 3 et cancer du col de l'utérus

Le graphique ci-dessus (Figure 72) nous montre la contribution des types HPV de haut-grade, couverts par les trois vaccins prophylactiques, dans les lésions précancéreuses et cancéreuses.

Gardasil® et Cervarix® protègent contre les lésions génitales induites par HPV 16 et/ou 18, responsables de 50% environ des lésions CIN 2/3 et de 70% des cancers du col de l'utérus.

Les cinq nouvelles souches contenues dans Gardasil 9® permettent d'étendre la protection contre le cancer du col de l'utérus à hauteur de 90%. Pour les lésions CIN 1, CIN 2 et CIN 3, l'augmentation est de 20%, 30% et 30% respectivement. [39]

3.1.2. ÉTUDES CLINIQUES CHEZ LA FEMME

Gardasil 9® compte au total sept études cliniques menées versus Gardasil® pour certaines d'entre elles. (Figure 73)

Study Protocol	Study Design/Sites	Study vaccine/arm/No. of subjects	Population and age	Primary Endpoints	Duration and follow-up (FU)
P001 Phase IIb/III Part A/Phase III: Substudy 1) Dose-ranging Part B/Phase III: Substudies 2) Immunogenicity 3) Efficacy	Double-blind, randomized 105 centers: US (28) and Ex-US (77) incl. Austria, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Denmark, Germany, Hong Kong, Japan, Mexico, New Zealand, Norway, Peru, Republic of Korea, Sweden, Taiwan, Thailand	9vHPV/qHPV Part A n=619/620 Part B, n= 7,099/7,105 for immunogenicity and efficacy 3 doses at Month 0, 2, 6	16-26 years-old females	Part A: - General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 (4 original types) Part B: - General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 (4 original HPV types) - Combined incidence of high-grade genital diseases and cancers related to 5 case types after median 30 months FU and at least 30 cases of high-grade disease	Part A: 7 months Part B: Immunogenicity : 42 months Efficacy: at least 42 months (up to FU 54 months)
P002 Phase III Substudies 1) Adolescent Bridging 2) Lot consistency	72 centers located throughout Africa, Asia-Pacific, Europe, Latin America, and North America Open-label, non-randomized Double-blind, randomized	9vHPV 3 vaccine lots n=3,066 3 doses at Month 0, 2, 6	9-15 years-old girls and boys, in a comparison with 18-25 years-old females	- General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 (all 9 vaccine types)	12 months (FU 36 months)
P003 Phase III Safety Immunogenicity	Open label, randomized 76 centers: US (24) and Ex-US (52) incl. Canada, Colombia, Denmark, Germany, Israel, Malaysia Mexico, Norway, Peru, Philippines, Poland, South Africa, Spain, Sweden, Thailand, Turkey	9vHPV 3 doses at Month 0, 2, 6 N=2500 1100 HM 1100 females 300 MSM	16-26 years old males and females	- GMTs at 4 weeks post-dose 3 - General tolerability	7 months immunogenicity 12 months safety
P005 Phase III Concomitant Menactra and Adacel	Open-label randomized 41 centers: US (34) and Ex-US (7) incl. Chile, Colombia, Mexico, Peru	9vHPV+ [Menactra+Adacel]/9vHPV n=619/618 9vHPV: 3 doses at Month 0, 2, 6 [Menactra+Adacel]: at Month 0 (concomitant) or Month 1 (non-concomitant)	11-15+ year old girls and boys	- General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 for 9vHPV vaccine antigens - SCR at 4 weeks post-dosing for MenA-C-Y-W135 antigens - SPR at 4 weeks post dosing for D, T antigens - GMTs at 4 weeks post dosing for pertussis antigens	7 months
P006 Phase III Tolerability and immunogenicity	Double-blind, randomized 32 centers: US (10), Ex-US (22) incl. Australia, Canada, Colombia, Denmark, Hong Kong, Mexico, Sweden	9vHPV/placebo n=615/306 3 doses at Month 0, 2, 6	12-26-year old females previously receiving Gardasil	- General tolerability - SCRs to each of 5 new HPV vaccine types	7 months
P007 Phase III Concomitant Repevax	Open-label randomized 22 centers: Austria, Belgium, Denmark, Finland, Germany, Thailand	9vHPV+ [Repevax]/9vHPV n=525/528 9vHPV: 3 doses at Month 0, 2, 6 [Repevax]: at Month 0 (concomitant) or Month 1 (non-concomitant)	11-15+ year old girls and boys	- General tolerability - GMTs at 4 weeks post-dose 3 for 9vHPV vaccine antigens - SPR at 4 weeks post dosing for D, T antigens - GMTs at 4 weeks post dosing for pertussis antigens - SPR at 4 weeks post dosing for poliovirus antigens	7 months
P009/GDS01C Phase III Immunogenicity and tolerability	Double-blind, randomized 24 centres: Belgium, Denmark, Finland, Italy, Spain, Sweden	9vHPV/qHPV n=300/300 3 doses at Month 0, 2, 6	9-15-year old girls	- GMTs at 4 weeks post-dose 3 (HPV-16, -18)	7 months

* = Mid-dose selected in Part A of P001, including 30/40/60/40/20/20/20/20/20 µg of HPV types 6/11/16/18/33/33/45/52/58 L1VLP with 500 µg aluminium adjuvant per 0.5 mL dose, was used in all 7 phase III clinical studies. GMT, geometric mean titre; SCR, seroconversion rate, SPR, seroprotection rate, n, number of subjects receiving at least one injection

Figure 73. Descriptif des études cliniques visant Gardasil9® (« EMA Gardasil 9.pdf », s. d.)

3.1.2.1. CHEZ LES 16-26 ANS

3.1.2.1.1. IMMUNOGÉNÉCITÉ

L'étude pivot 001 menée chez environ 14 000 jeunes filles âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, a permis d'évaluer l'immunogénicité du vaccin Gardasil 9®. Il s'agit d'une étude de phase IIb-III, menée en double aveugle et randomisée. (Figure 74) [40]

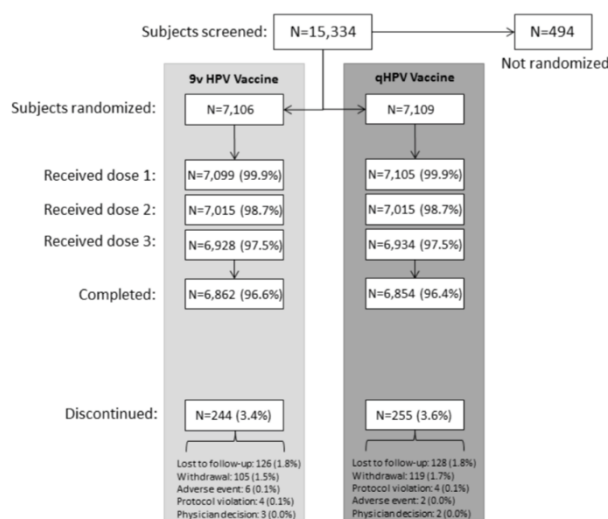


Figure 74. Protocol de l'étude V503-001 [40]

Cette étude a été menée en deux parties, la première consistant à déterminer la dose efficace de Gardasil 9® à administrer. Pour cela, 1242 femmes ont été réparties en quatre groupes : trois groupes Gardasil 9® à trois dosages différents, ainsi qu'un groupe contrôle vacciné par Gardasil®.

La deuxième partie a randomisé 13 598 femmes en deux groupes, l'un recevant le vaccin Gardasil 9® au dosage sélectionné et l'autre étant le groupe contrôle et recevant le vaccin Gardasil®.

A ces 13 598 femmes se rajoutent les 307 femmes ayant reçu Gardasil 9® au bon dosage ainsi que les 310 femmes ayant reçu Gardasil® dans la première partie de l'étude. (Figure 75) Les études ont été menées chez la cohorte *PPI* (*Per Protocol Immunogenicity*) par la méthode de dosage cLIA.

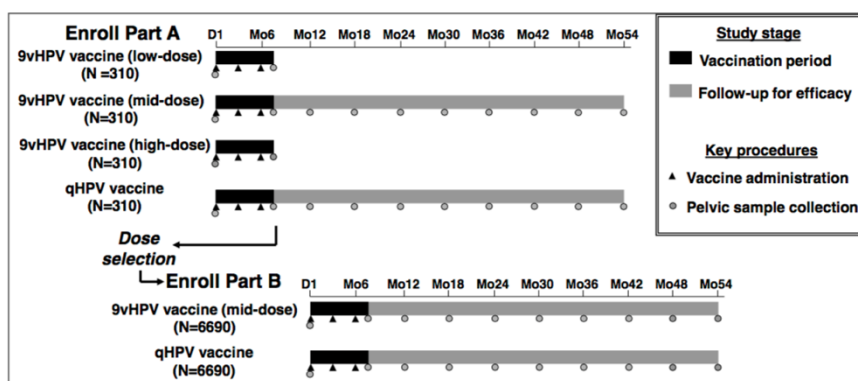


Figure 75. Déroulement de l'étude V503-001 [40]

Le premier critère d'immunogénicité retenu pour cette étude est la non-infériorité de la réponse immunitaire de Gardasil 9® par rapport à Gardasil® par comparaison des MGT et des taux de séroconversion au mois 7 pour HPV 6, 11, 16, 18.

Au mois sept, on observe quasiment 100% de séroconversion pour chacun des neuf types d'HPV. (Figure 76)

Type HPV	GARDASIL 9®			GARDASIL®		
	N	MGT (mMU/mL)	S (%)	N	MGT (mMU/mL)	S (%)
Anti-HPV ₆	3993	893,1	99,8	3975	875,2	99,8
Anti-HPV ₁₁	3995	666,3	100	3982	830,0	99,9
Anti-HPV ₁₆	4032	3131,3	100	4062	3156,6	100
Anti-HPV ₁₈	4539	804,6	99,8	4541	678,7	99,7
Anti-HPV ₃₁	4466	658,4	99,8	4377	9,7	50,1
Anti-HPV ₃₃	4702	415,9	99,7	4691	<4	12,7
Anti-HPV ₄₅	4792	252,8	99,6	4750	<3	9,2
Anti-HPV ₅₂	4455	379,7	99,8	4335	<3	2,6
Anti-HPV ₅₈	4486	482,5	99,8	4446	<4	20,4

Figure 76. Résultats d'immunogénicité à M7 du vaccin Gardasil9® vs Gardasil® [40]

La non-infériorité de Gardasil 9® par rapport à Gardasil® est démontrée par le calcul des ratios de MGT (MGT (9vHPV) / MGT (qHPV)) pour HPV 6, 11, 16 et 18 et par la différences des séroconversions (S% (9vHPV) – S% (qHPV)) au mois sept. (Figure 77)

Anti-HPV Type	9vHPV Vaccine (N=6792)		qHPV Vaccine (N=6795)		GMT Ratio (95% CI)
	Participants	GMT	Participants	GMT	
	no.	mMU/ml	no.	mMU/ml	
Anti-HPV-6	3993	893.1	3975	875.2	1.02 (0.99 to 1.06)
Anti-HPV-11	3995	666.3	3982	830.0	0.80 (0.77 to 0.83)
Anti-HPV-16	4032	3131.1	4062	3156.6	0.99 (0.96 to 1.03)
Anti-HPV-18	4539	804.6	4541	678.7	1.19 (1.14 to 1.23)
Anti-HPV Response	9vHPV Vaccine (N=6792)		qHPV Vaccine (N=6795)		Difference (95% CI)
	Participants	Seroconversion	Participants	Seroconversion	
	no.	no. (%)	no.	no. (%)	percentage points
HPV-6 cLIA ≥30 mMU/ml	3993	3985 (99.8)	3975	3969 (99.8)	0 (-0.3 to 0.2)
HPV-11 cLIA ≥16 mMU/ml	3995	3994 (100)	3982	3980 (99.9)	0 (-0.1 to 0.2)
HPV-16 cLIA ≥20 mMU/ml	4032	4031 (100)	4062	4060 (100)	0 (-0.1 to 0.2)
HPV-18 cLIA ≥24 mMU/ml	4539	4532 (99.8)	4541	4528 (99.7)	0.1 (-0.1 to 0.4)

Figure 77. Ratios des MGT et différences des séroconversions pour HPV 6, 11, 16 et 18 au mois 7 [40]

Pour valider la non-infériorité de Gardasil 9® par rapport à Gardasil®, plusieurs critères statistiques sont requis :

-la valeur inférieure de l'IC à 95% des ratios de MGT doit être supérieure à 0,67, ce qui est le cas pour chacun des quatre types d'HPV.

-la valeur inférieure de l'IC à 95% des différences de séroconversions doit être supérieure à -5%, ce qui est le cas pour chacun des quatre types d'HPV.

-p-value<0,001, ce qui est le cas pour chacune des valeurs observées

[41]

Les critères secondaires d'immunogénicité sont, premièrement, de démontrer l'immunogénicité du vaccin nonavalent pour les types HPV 31, 33, 45, 52, 58 et, deuxièmement, d'évaluer la persistance de la réponse immunitaire pour ces neuf types.

L'étude 001 a été menée jusqu'à 54 mois post-primovaccination. Dans la littérature, seuls les résultats intermédiaires à 42 mois (soit 3,5 ans), concernant l'immunogénicité ont été trouvés. (Figure 78) [41]

Anti-HPV	cLIA Assay			
	9vHPV Vaccine (N=6,792)		qHPV Vaccine (N=6,795)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
Anti-HPV 6				
Day 1	3,993	< 16 (<16, <16)	3,975	< 16 (<16, <16)
Month 3	788	734.0 (692.8, 777.7)	761	719.6 (678.5, 763.2)
Month 7	3,993	893.1 (871.7, 915.1)	3,975	875.2 (854.2, 896.8)
Month 12	800	330.6 (312.2, 350.1)	781	319.4 (301.4, 338.6)
Month 24	715	208.6 (195.5, 222.7)	690	205.1 (191.9, 219.1)
Month 36	685	163.9 (153.0, 175.6)	666	158.9 (148.2, 170.4)
Month 42	692	147.2 (137.3, 157.8)	675	144.3 (134.5, 154.8)
Anti-HPV 11				
Day 1	3,995	< 6 (<6, <6)	3,982	< 6 (<6, <6)
Month 3	790	529.1 (499.7, 560.1)	762	678.3 (640.1, 718.9)
Month 7	3,995	666.3 (649.6, 683.4)	3,982	830.0 (809.2, 851.4)
Month 12	810	212.4 (200.1, 225.6)	788	264.5 (248.9, 281.1)
Month 24	763	123.3 (115.8, 131.2)	735	148.1 (138.9, 157.8)
Month 36	690	89.6 (83.3, 96.3)	671	110.9 (103.1, 119.4)
Month 42	696	84.9 (79.0, 91.3)	677	104.0 (96.7, 111.9)
Anti-HPV 16				
Day 1	4,032	< 12 (<12, <12)	4,062	< 12 (<12, <12)
Month 3	794	2,435.8 (2,303.5, 2,575.6)	785	2,475.1 (2,340.0, 2,618.0)
Month 7	4,032	3,131.1 (3,057.1, 3,206.9)	4,062	3,156.6 (3,082.3, 3,232.7)
Month 12	819	1,041.7 (979.9, 1,107.4)	805	1,031.6 (969.9, 1,097.3)
Month 24	778	520.7 (484.7, 559.4)	759	508.0 (472.5, 546.3)
Month 36	695	386.5 (356.3, 419.4)	689	387.1 (356.7, 420.1)
Month 42	709	346.8 (319.3, 376.7)	690	362.9 (333.8, 394.6)
Anti-HPV 18				
Day 1	4,539	< 8 (<8, <8)	4,541	< 8 (<8, <8)
Month 3	908	470.8 (442.8, 500.7)	877	371.0 (348.5, 395.0)
Month 7	4,539	804.6 (782.7, 827.1)	4,541	678.7 (660.2, 697.7)
Month 12	929	198.6 (184.9, 213.4)	901	160.2 (148.9, 172.2)
Month 24	886	86.0 (79.0, 93.6)	847	68.1 (62.4, 74.3)
Month 36	789	78.5 (71.9, 85.6)	768	62.4 (57.1, 68.1)
Month 42	806	70.8 (64.8, 77.3)	770	60.4 (55.2, 66.1)
Anti-HPV 31				
Day 1	4,466	< 4 (<4, <4)	4,377	< 4 (<4, <4)
Month 3	881	437.6 (406.7, 470.8)	838	6.3 (5.8, 6.7)
Month 7	4,466	658.4 (636.7, 680.9)	4,377	9.7 (9.4, 10.1)
Month 12	909	196.5 (183.5, 210.4)	858	4.1 (<4, 4.4)
Month 24	863	101.9 (94.9, 109.5)	805	< 4 (<4, <4)
Month 36	772	72.7 (67.5, 78.4)	724	< 4 (<4, <4)
Month 42	783	70.4 (65.3, 75.9)	730	< 4 (<4, <4)
Anti-HPV 33				
Day 1	4,702	< 4 (<4, <4)	4,691	< 4 (<4, <4)
Month 3	937	287.8 (272.9, 303.5)	893	< 4 (<4, <4)
Month 7	4,702	415.9 (405.6, 426.4)	4,691	< 4 (<4, <4)
Month 12	958	126.2 (119.9, 132.9)	921	< 4 (<4, <4)
Month 24	909	65.3 (61.7, 69.0)	868	< 4 (<4, <4)
Month 36	813	46.8 (44.0, 49.8)	785	< 4 (<4, <4)
Month 42	835	44.3 (41.6, 47.1)	789	< 4 (<4, <4)
Anti-HPV	cLIA Assay			
	9vHPV Vaccine (N=6,792)		qHPV Vaccine (N=6,795)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
Anti-HPV 45				
Day 1	4,792	< 3 (<3, <3)	4,750	< 3 (<3, <3)
Month 3	956	160.4 (151.7, 169.7)	910	< 3 (<3, <3)
Month 7	4,792	252.8 (246.2, 259.6)	4,750	< 3 (<3, <3)
Month 12	976	69.2 (65.4, 73.3)	937	< 3 (<3, <3)
Month 24	928	33.0 (31.0, 35.0)	882	< 3 (<3, <3)
Month 36	835	22.9 (21.4, 24.4)	800	< 3 (<3, <3)
Month 42	846	21.1 (19.8, 22.5)	802	< 3 (<3, <3)
Anti-HPV 52				
Day 1	4,455	< 3 (<3, <3)	4,335	< 3 (<3, <3)
Month 3	895	241.3 (229.7, 253.4)	835	< 3 (<3, <3)
Month 7	4,455	379.7 (371.6, 388.0)	4,335	< 3 (<3, <3)
Month 12	916	118.9 (113.0, 125.0)	857	< 3 (<3, <3)
Month 24	867	57.9 (54.7, 61.2)	809	< 3 (<3, <3)
Month 36	777	47.9 (45.0, 50.9)	732	< 3 (<3, <3)
Month 42	791	43.2 (40.6, 46.0)	735	< 3 (<3, <3)
Anti-HPV 58				
Day 1	4,486	< 4 (<4, <4)	4,446	< 4 (<4, <4)
Month 3	884	281.1 (265.3, 297.7)	863	< 4 (<4, <4)
Month 7	4,486	482.5 (469.9, 495.3)	4,446	< 4 (<4, <4)
Month 12	905	153.3 (145.5, 161.6)	883	< 4 (<4, <4)
Month 24	852	80.3 (75.7, 85.3)	835	< 4 (<4, <4)
Month 36	765	55.0 (51.4, 58.8)	747	< 4 (<4, <4)
Month 42	784	52.0 (48.7, 55.6)	756	< 4 (<4, <4)

Figure 78. Données d'immunogénicité jusqu'à 42 mois (méthode cLIA) (« EMA Gardasil 9.pdf », s. d.)

Les titres MGT en anticorps anti-HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 sont les plus élevés au mois 7 puis diminuent très fortement à partir du mois 12. Un plateau semble être atteint à partir du mois 36.

À ce jour, la persistance de la réponse immunitaire n'est démontrée que jusqu'à 3,5 ans (soit 42 mois) chez les femmes de 16 à 26 ans.

Concernant les quatre types communs, les taux de séropositivité sont comparables entre les deux groupes jusqu'à 42 mois⁷. Pour les cinq nouvelles souches, les taux de séropositivité au mois 42 restent cependant élevés, avec des taux compris entre 78 et 95% selon le type d'HPV considéré. (Figure 79)

	Séropositivité (%)	IC à 95%
Ac anti-HPV ₃₁	93,6	91,7-95,2
Ac anti-HPV ₃₃	94,6	92,9-96,0
Ac anti-HPV ₄₅	78,8	75,9-81,5
Ac anti-HPV ₅₂	95,2	93,5-96,6
Ac anti-HPV ₅₈	94,4	92,5-95,9

Figure 79 Taux de séropositivité au mois 42 pour HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (EMA,assessment report Gardasil9®)

Il n'est pas encore certain que chaque taux de MGT ait atteint son plateau, ce qui serait considéré comme le meilleur indice prévisionnel de durée de protection.

Il y a cependant plus d'incertitude en ce qui concerne la durée de protection pour les cinq nouveaux types vaccinaux par rapport aux quatre types HPV d'origine, puisqu'il n'existe aucune donnée antérieure à ce sujet.

De plus, les taux d'anticorps semblent être inférieurs à ceux des quatre types d'HPV originaux. Une comparaison directe des MGT étant impossible du fait que les quantités d'antigène incluses dans la composition du vaccin sont différentes, il faudra attendre les résultats de l'étude à long terme afin d'en savoir plus. [41]

Cette étude à long terme évaluant la persistance de la réponse immunitaire de Gardasil 9® chez les femmes de 16-26ans au moment de la vaccination, a été lancée en janvier 2016 et devrait se poursuivre jusqu'en 2024 (étude V503-021, NCT02653118).

L'hypothèse mise en avant est que le vaccin Gardasil 9® resterait efficace au moins pendant quatorze ans après la vaccination.

Du fait de la grande concentration de participantes issues des pays nordiques, cette étude sera menée uniquement chez les sujets issus des centres du Danemark, de Norvège et de Suède.

⁷ Valeurs non communiquées

3.1.2.1.2. EFFICACITÉ VACCINALE

Les études d'efficacité ont été menées sur deux cohortes : la cohorte *PPE* et la cohorte *MITT*.

Le critère principal d'efficacité est la diminution de l'incidence des lésions gynécologiques liées aux cinq nouvelles souches contenues dans le vaccin nonavalent chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination. Les lésions concernées sont :

- les lésions CIN (néoplasie intraépithéliale cervicale) de haut-grade
- les AIS (adénocarcinome *in situ*)
- le cancer invasif du col de l'utérus
- les lésions VIN (néoplasie intraépithéliale vulvaire) de haut-grade
- le cancer vulvaire
- le cancer vaginal

Afin de valider ce premier critère, la limite inférieure de l'IC à 95% de l'efficacité vaccinale devra être supérieure à 25%.

La taille de l'échantillon a été déterminée pour fournir une puissance statistique suffisante afin de valider les résultats d'efficacité. Pour cela, au moins 30 cas de lésions doivent être cumulés dans cette cohorte, ce qui confère à cette étude, lui conférant une puissance statistique de plus de 90%.

Le critère secondaire d'efficacité est la persistance de ces lésions à 6 et à 12 mois.

Dans cette étude, il a été anticipé que les deux vaccins Gardasil® et Gardasil 9® auraient une efficacité comparable dans la prévention des lésions relatives à HPV 6, 11, 16 et 18. De ce fait, une étude comparative directe n'a pas été réalisée.

Les résultats de non-infériorité en terme d'immunogénicité démontrés précédemment pour HPV 6, 11, 16 et 18 permettent de supporter le « *bridging*⁸ » de l'efficacité de Gardasil® à Gardasil 9® pour ces quatre types vaccinaux. [40]

3.1.2.1.2.1. ENVERS LES HPV 6, 11, 16 ET 18

Il a été démontré précédemment que l'immunogénicité envers HPV 6, 11, 16 et 18 était non-inférieure chez les sujets vaccinés par Gardasil 9® comparativement à ceux vaccinés par Gardasil®.

Le tableau (Figure 80) recense les cas de lésions induites par HPV 6, 11, 16 et 18 dans les deux groupes vaccinaux pour les cohortes *PPE* et *MITT*.

Dans les deux cohortes, l'incidence des lésions cervicales, vaginales et vulvaires de haut-grade est similaire entre les deux vaccins.

⁸ *Bridging* = pontage

	9vHPV Vaccine (N=7,099)			qHPV Vaccine (N=7,105)		
	Evaluable Subjects	No. of Cases	Rate [†] (95% CI)	Evaluable Subjects	No. of Cases	Rate [†] (95% CI)
Per-Protocol Efficacy Population (PPE)						
HPV 6/11/16/18-related endpoints						
Persistent infection ≥6 months	5,812	59	3.6 (2.8, 4.7)	5,830	80	5.0 (3.9, 6.2)
Persistent infection ≥12 months	5,812	22	1.4 (0.8, 2.1)	5,830	32	2.0 (1.3, 2.8)
Cervical, vulvar, and vaginal disease [‡]	5,883	6	0.3 (0.1, 0.7)	5,898	7	0.4 (0.2, 0.8)
Low-grade disease [§]	5,883	5	0.3 (0.1, 0.6)	5,898	5	0.3 (0.1, 0.6)
High-grade disease [¶]	5,883	1	0.1 (0.0, 0.3)	5,898	3	0.2 (0.0, 0.5)
Cervical disease [‡]	5,823	1	0.1 (0.0, 0.3)	5,832	3	0.2 (0.0, 0.5)
CIN 1	5,823	0	0.0 (0.0, 0.2)	5,832	2	0.1 (0.0, 0.4)
CIN 2/3 or worse	5,823	1	0.1 (0.0, 0.3)	5,832	1	0.1 (0.0, 0.3)
Vulvar and vaginal disease [‡]	5,876	5	0.3 (0.1, 0.6)	5,893	4	0.2 (0.1, 0.6)
Condyloma	5,876	5	0.3 (0.1, 0.6)	5,893	1	0.1 (0.0, 0.3)
VIN 1 or VaIN 1	5,876	0	0.0 (0.0, 0.2)	5,893	2	0.1 (0.0, 0.4)
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	5,876	0	0.0 (0.0, 0.2)	5,893	2	0.1 (0.0, 0.4)
Intention-to-Treat Population (ITT)						
HPV 6/11/16/18-related endpoints						
Persistent infection ≥6 months	6,800	743	36.0 (33.5, 38.7)	6,814	754	36.6 (34.0, 39.3)
Mostly HPV Naive	2,965	43	4.4 (3.2, 5.9)	3,002	59	5.9 (4.5, 7.7)
Not HPV Naive	3,835	700	64.7 (60.0, 69.6)	3,812	695	65.0 (60.2, 70.0)
Persistent infection ≥12 months	6,783	552	26.3 (24.1, 28.6)	6,803	531	25.2 (23.1, 27.4)
Mostly HPV Naive	2,965	28	2.8 (1.9, 4.1)	3,002	27	2.7 (1.8, 3.9)
Not HPV Naive	3,818	524	46.9 (43.0, 51.1)	3,801	504	45.3 (41.4, 49.4)
Cervical, vulvar, and vaginal disease [‡]	7,024	244	10.0 (8.7, 11.3)	7,022	230	9.3 (8.2, 10.6)
Mostly HPV Naive	3,032	4	0.4 (0.1, 0.9)	3,076	1	0.1 (0.0, 0.5)
Not HPV Naive	3,992	240	17.5 (15.4, 19.9)	3,946	229	16.8 (14.7, 19.2)
Low-grade disease [§]	7,024	146	5.9 (5.0, 6.9)	7,022	136	5.5 (4.6, 6.5)
Mostly HPV Naive	3,032	4	0.4 (0.1, 0.9)	3,076	1	0.1 (0.0, 0.5)
Not HPV Naive	3,992	142	10.2 (8.6, 12.0)	3,946	135	9.7 (8.2, 11.5)
High-grade disease [¶]	7,024	145	5.8 (4.9, 6.9)	7,022	127	5.1 (4.2, 6.1)
Mostly HPV Naive	3,032	0	0.0 (0.0, 0.3)	3,076	0	0.0 (0.0, 0.3)
Not HPV Naive	3,992	145	10.4 (8.8, 12.2)	3,946	127	9.1 (7.6, 10.9)

Figure 80. Incidence et persistance des lésions induites par HPV 6, 11, 16 et 18 dans les cohortes PPE et MITT [40]

Ces données ont permis au laboratoire Merck de déduire que l'efficacité de Gardasil 9® était similaire à celle de Gardasil® envers les lésions induites par les HPV de types 6, 11, 16 et 18.

La principale limite de cette étude V503-001 est l'absence de groupe placebo de contrôle. De plus, Gardasil® induisant une protection croisée envers certains autres types d'HPV non vaccinaux (principalement HPV-31), l'efficacité de Gardasil 9® a pu être sous-estimée.

À ce jour, aucun titre minimal d'anticorps protecteurs n'a été identifié mais, les études de suivi à long terme de Gardasil® n'ont montré aucun déclin de la réponse immunitaire à ce jour et l'on peut en attendre de même pour son successeur. Néanmoins, seul un suivi à long terme des populations vaccinées par Gardasil 9® permettra de fournir des informations d'immunogénicité et d'efficacité de ce vaccin.

3.1.2.1.2.2. CRITÈRES D'EFFICACITE RELATIFS AUX TYPES HPV 31, 33, 45, 52 ET 58

a. COHORTE PPE

Le tableau suivant (Figure 81), représente les différents résultats d'efficacité selon le type de lésions induites par HPV 31, 33, 45, 52 et 58 dans la cohorte PPE, avec un suivi médian de 40 mois après la troisième injection vaccinale. Le vaccin Gardasil® ne contenant pas ces souches vaccinales, des cas de lésions liées à ces cinq types d'HPV sont à prévoir dans cette cohorte.

	9vHPV Vaccine (N=7,099)			qHPV Vaccine (N=7,105)			Vaccine Efficacy % (95% CI)
	Evaluable Subjects	No. of Cases	Rate [†]	Evaluable Subjects	No. of Cases	Rate [†]	
Per-Protocol Efficacy Population (PPE)							
HPV 31/33/45/52/58-related endpoints							
Persistent infection ≥6 months	5,939	35	2.1	5,953	810	52.4	96.0 (94.4, 97.2)
Persistent infection ≥12 months	5,939	21	1.3	5,953	544	34.5	96.3 (94.4, 97.7)
Cervical, vulvar, and vaginal disease [‡]	6,016	3	0.2	6,017	103	5.5	97.1 (91.8, 99.2)
Low-grade disease [§]	6,016	2	0.1	6,017	82	4.3	97.6 (91.7, 99.6)
High-grade disease [¶]	6,016	1	0.1	6,017	30	1.6	96.7 (80.9, 99.8)
Cervical disease [‡]	5,948	2	0.1	5,943	88	5.1	97.7 (92.2, 99.6)
CIN 1	5,948	1	0.1	5,943	69	4.0	98.6 (92.4, 99.9)
CIN 2/3 or worse	5,948	1	0.1	5,943	27	1.5	96.3 (79.5, 99.8)
Vulvar and vaginal disease [‡]	6,009	1	0.1	6,012	16	0.8	93.8 (61.5, 99.7)
Condyloma	6,009	0	0.0	6,012	3	0.2	100 (-71.6, 100)
VIN 1 or VaIN 1	6,009	1	0.1	6,012	12	0.6	91.7 (51.3, 99.6)
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	6,009	0	0.0	6,012	3	0.2	100 (-71.5, 100)

Figure 81. Résultats d'efficacité de Gardasil 9® contre les types HPV 31, 33, 45, 52 et 58 dans la cohorte PPE de femmes âgées de 16 à 26 ans (10.1056/NEJMoa1405044, annexe S2)

L'efficacité vaccinale de Gardasil 9® est de 96,7% (80,9-99,8 ; IC à 95%) envers tous types de lésions de haut-grade induites par les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, avec 1 cas observé dans la population vaccinée par Gardasil 9® contre 30 cas observés dans la population vaccinée par le Gardasil®.

De manière plus générale, l'efficacité vaccinale est de 97,1% (91,8-99,2 ; IC à 95%) quel que soit le grade et le type de lésions, avec 3 cas observés dans la population vaccinée par Gardasil 9® contre 103 cas observés dans la population vaccinée par le Gardasil®.

Concernant les lésions cervicales :

Elle est de 98,6% (92,4-99,9 ; IC à 95%) envers les lésions CIN 1 induites par les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, avec 1 cas observé dans la population vaccinée par Gardasil 9® contre 69 cas observés dans la population vaccinée par le Gardasil®.

Elle est de 96,3% (79,5-99,8 ; IC à 95%) envers les lésions CIN 2/3+ induites par les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, avec 1 cas observé dans la population vaccinée par Gardasil 9® contre 27 cas observés dans la population vaccinée par le Gardasil®.

L'efficacité vaccinale globale contre tous les types de lésions cervicales est de 97,7% (92,2-99,6 ; IC à 95%).

Concernant les lésions vulvaires et vaginales :

Elle est de 91,7% (51,3-99,6 ; IC à 95%) envers les lésions VIN 1 ou VaIN1 induites par les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, avec 1 cas observé dans la population vaccinée par Gardasil 9® contre 12 cas observés dans la population vaccinée par le Gardasil®.

L'efficacité vaccinale globale contre tous les types de lésions vulvaires et vaginales est de 93,8% (61,5-99,7 ; IC à 95%).

La courbe d'incidence cumulative (Figure 82) illustre en fonction du temps l'incidence de ces lésions de haut-grade. On note bien ici, l'efficacité de Gardasil 9® sur les lésions liées à HPV 31, 33, 45, 52 et 58.

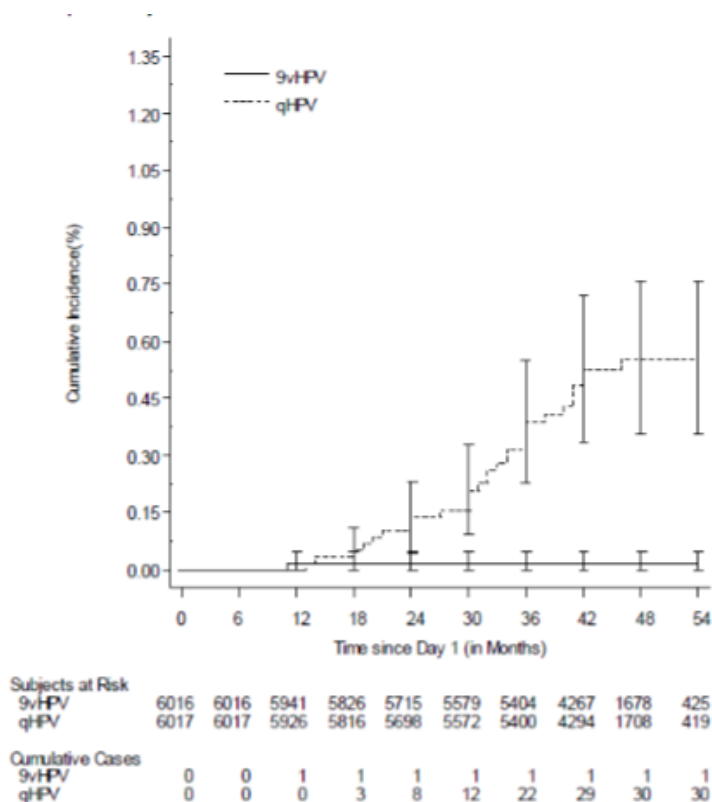


Figure 82 Courbe d'incidence cumulative des lésions de haut-grade liées à HPV 31, 33, 45, 52 et 58 en fonction du temps dans la cohorte PPE (EMA, assessment report Gardasil 9®)

Le tableau ci-dessous (Figure 83) rassemble quant à lui les résultats d'efficacité contre les lésions induites par HPV 31, 33, 45, 52 et 58 dans la cohorte *PPE*, en fonction du type d'HPV responsable.

Endpoint	9vHPV Vaccine (N=7,099)				qHPV Vaccine (N=7,105)				Observed Efficacy (%)	95% CI	P-value [†]
	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk			
HPV 31/33/45/52/58-Related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer	6,016	1	19,005.1	0.0	6,017	30	18,976.6	0.2	96.7	(89.9, 99.8)	< 0.0001
By HPV Type											
HPV 31-Related	5,308	0	16,744.4	0.0	5,252	7	16,560.7	0.0	100	(40.1, 100)	
HPV 33-Related	5,624	0	17,771.4	0.0	5,628	7	17,803.0	0.0	100	(39.3, 100)	
HPV 45-Related	5,724	0	18,102.7	0.0	5,724	2	18,079.2	0.0	100	(-246.8, 100)	
HPV 52-Related	5,320	0	16,777.1	0.0	5,216	11	16,473.6	0.1	100	(67.3, 100)	
HPV 58-Related	5,361	1	16,902.7	0.0	5,340	6	16,842.4	0.0	83.4	(-23.9, 99.3)	

Figure 83. Résultats d'efficacité de Gardasil 9® contre les lésions en fonction des types HPV. (EMA, assessment report Gardasil 9®)

Gardasil 9® est démontré 100% efficace sur les lésions induites par les types HPV-31 (40,1-100 ; IC à 95%), HPV-33 (39,3-100 ; IC à 95%) et HPV-52 (67,3-100 ; IC à 95%).

Le tableau ci-dessous (Figure 84) donne les résultats d'efficacité concernant la persistance des lésions induites par HPV 31, 33, 45, 52 et 58 dans la cohorte *PPE*, à 6 et 12 mois puis classifie ces résultats selon le type d'HPV incriminé.

Analysis Population Endpoint	9vHPV Vaccine (N=7,099)				qHPV Vaccine (N=7,105)				Observed Efficacy (%)	95% CI	P-value [†]
	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk			
Per-Protocol Efficacy (PPE)											
Persistent Infection ≥6 Months [†]											
HPV 31/33/45/52/58-Related	5,939	35	16,561.4	0.2	5,953	810	15,451.6	5.2	96.0	(94.4, 97.2)	< 0.0001
HPV 31-Related	5,251	7	14,712.1	0.0	5,198	150	14,316.9	1.0	95.5	(90.7, 97.9)	
HPV 33-Related	5,553	1	15,565.6	0.0	5,560	106	15,416.9	0.7	99.1	(95.2, 100)	
HPV 45-Related	5,649	4	15,809.6	0.0	5,658	124	15,633.4	0.8	96.8	(92.1, 98.9)	
HPV 52-Related	5,263	11	14,737.8	0.1	5,160	387	13,886.7	2.8	97.3	(95.3, 98.7)	
HPV 58-Related	5,297	12	14,831.5	0.1	5,284	225	14,464.9	1.6	94.8	(91.0, 97.1)	
Persistent Infection ≥12 Months [†]											
HPV 31/33/45/52/58-Related	5,939	21	16,580.5	0.1	5,953	544	15,761.9	3.5	96.3	(94.4, 97.7)	
HPV 31-Related	5,251	4	14,715.9	0.0	5,198	97	14,374.1	0.7	96.0	(89.9, 98.6)	
HPV 33-Related	5,553	1	15,565.6	0.0	5,560	79	15,452.5	0.5	98.7	(93.5, 99.9)	
HPV 45-Related	5,649	2	15,813.2	0.0	5,658	73	15,686.8	0.5	97.3	(90.7, 99.5)	
HPV 52-Related	5,263	7	14,746.0	0.0	5,160	238	14,063.3	1.7	97.2	(94.2, 98.7)	
HPV 58-Related	5,297	7	14,835.1	0.0	5,284	145	14,553.4	1.0	95.3	(90.4, 97.8)	

Figure 84. Résultats d'efficacité envers la persistance des lésions à 6 et 12 mois, induites par les types HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (EMA, assessment report Gardasil 9®)

L'efficacité vaccinale contre la persistance à 6 mois des lésions induites par les HPV 31, 33, 45, 52 et 58 est de 96,0% (94,4-97,2 ; IC à 95%) avec 35 cas de lésions persistantes dans le groupe Gardasil 9® contre 810 cas de lésions persistantes observées dans la population vaccinée par le Gardasil®.

L'efficacité vaccinale contre la persistance à 12 mois des lésions induites par les HPV 31, 33, 45, 52 et 58 est de 96,3% (94,4-97,7 ; IC à 95%) avec 21 cas de lésions

persistantes dans le groupe Gardasil 9® contre 544 cas de lésions persistantes observées dans la population vaccinée par le Gardasil®.

En conclusion, l'efficacité vaccinale de Gardasil 9® contre les cinq nouveaux types d'HPV a été validée sur la cohorte *PPE*, au vu des différents résultats mis en exergue ci-dessus. La cohorte *PPE* se rapprochant de la population cible de la vaccination.

À noter que pour sa mise sur le marché, seuls les résultats combinés de fin d'étude (i.e 54 mois) ont été pris en considération. (Figure 85) [42]

<i>Critères relatifs à HPV 31, 33, 45, 52 et 58</i>	<i>Efficacité vaccinale (%)</i>	<i>IC à 95%</i>
<i>Lésions de haut-grade :</i> <i>CIN 2/3, AIS, cancer cervical</i> <i>VIN 2/3, cancer vulvaire</i> <i>ValN 2/3, cancer vaginal</i>	97,4	85,0-99,0
<i>Lésions de bas et haut-grade :</i> <i>CIN 2/3, AIS, cancer cervical</i> <i>VIN 2/3, cancer vulvaire</i> <i>ValN 2/3, cancer vaginal</i>	97,7	93,3-99,4
<i>Persistance ≥ 6 mois</i>	96	94,6-97,1

Figure 85. Résultats d'efficacité de fin d'étude 001, Gardasil 9® (EUROGIN 2015)

b. COHORTE *MITT*

L'efficacité de Gardasil 9® a été testée sur la cohorte *MITT*, pour un suivi médian de 40 mois (soit 3,5 ans), après la troisième injection vaccinale. Le tableau suivant (Figure 86), regroupe les résultats d'efficacité relatifs à HPV 31, 33, 45, 52 et 58 selon le type lésion et selon le statut sérologique initial de la jeune femme. Le vaccin Gardasil® ne contenant pas ces souches vaccinales, des cas de lésions liées à ces cinq types d'HPV sont à prévoir dans cette cohorte.

Critères relatifs à HPV 31, 33, 45, 52 et 58	9vHPV Vaccin (N = 7099)			qHPV Vaccin (N = 7015)			Efficacité Vaccinale (%) (IC 95%)
	N	Nb de cas	Taux Incidence (/1000 pa)	N	Nb de cas	Taux Incidence (/1000 pa)	
Lésions cervicales, vulvaires et vaginales :	7024	208	8,4	7022	354	14,4	84,2 (67,8-92,2)
HPV-naïves	3032	1	0,1	3076	67	6,1	98,5 (92,1-99,9)
Non HPV-naïves	3992	207	15,0	3946	287	21,2	29,1 (15,2-41,0)
Lésions HR :	7024	129	5,2	7022	155	6,2	80,6 (33,7-94,3)
HPV-naïves	3032	0	0,0	3076	20	1,8	100 (81,5-100)
Non HPV-naïves	3992	129	9,2	3946	135	9,7	5,2 (-21,5-26,1)
Lésions BR :	7024	128	5,1	7022	255	10,3	84,0 (67,2-92,2)
HPV-naïves	3032	1	0,1	3076	55	5,0	98,2 (90,1-99,9)
Non HPV-naïves	3992	127	9,1	3946	200	14,5	37,6 (21,9-50,5)

Figure 86. Résultats d'efficacité du vaccin Gardasil 9® dans la cohorte MITT[40]

L'efficacité vaccinale de Gardasil 9® est de 80,6% (33,7-94,3 ; IC à 95%) envers tous types de lésions de haut-grade induites par les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, et ce quelque soit le statut sérologique initial, avec 129 cas observés dans la population vaccinée par Gardasil 9® contre 155 cas observés dans la population vaccinée par le Gardasil®. A noter que tous les cas observés ont été développés chez les sujets initialement séropositifs à l'un des types vaccinaux dans la cohorte de Gardasil 9®.

L'efficacité vaccinale est de 84,2% (67,8-92,2 ; IC à 95%) quel que soit le type de lésions, le grade de la lésion et le statut sérologique de départ. Avec 208 cas observés dans la population vaccinée par Gardasil 9® contre 354 cas observés dans la population vaccinée par le Gardasil®. A noter qu'un seul cas a été observé dans la cohorte de Gardasil 9® chez les femmes initialement naïves aux types vaccinaux.

De manière plus générale, on constate que l'efficacité vaccinale chez les sujets initialement HPV-naïfs est bien supérieure à celle chez les sujets initialement non HPV-naïfs. Dans cette cohorte, on peut remarquer que l'efficacité vaccinale de Gardasil 9® sur les lésions à haut-risque induites par HPV 31, 33, 45, 52 et 58 est à peine de 5,2% (-21,5-26,1 ; IC à 95%).

La courbe d'incidence cumulative (Figure 87) illustre en fonction du temps l'incidence de ces lésions de haut-grade, chez toutes les jeunes filles de la cohorte MITT.

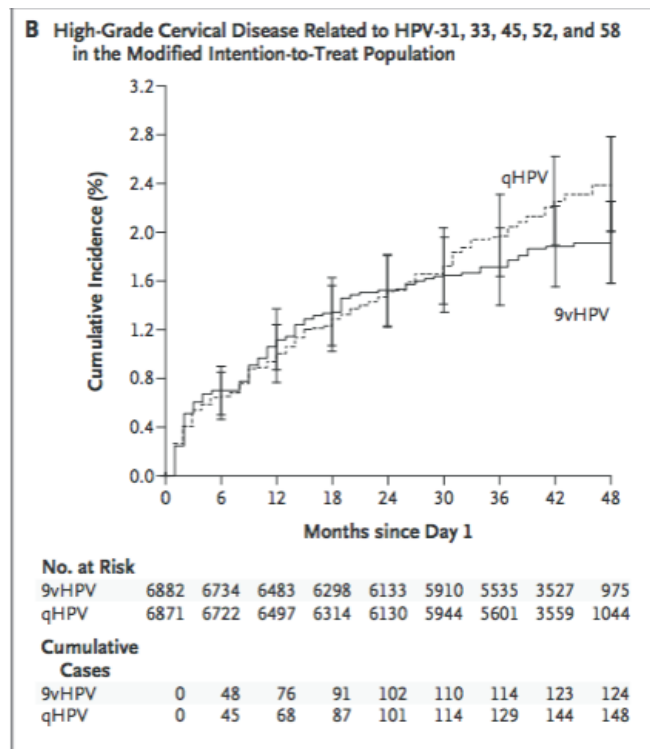


Figure 87. Courbe d'incidence cumulative des lésions de haut-grade liées à HPV 31, 33, 45, 52 et 58 en fonction du temps dans la cohorte MITT [40]

Le tableau ci-dessous (Figure 88) présente les résultats d'efficacité dans la cohorte MITT de façon plus globale, en prenant en compte tous les types HPV vaccinaux.

End Point	9vHPV Vaccine (N=7099)		qHPV Vaccine (N=7105)		Risk Reduction (95% CI)
	no./total no.	cases/1000 person-yr	no./total no.	cases/1000 person-yr	
Modified intention-to-treat population					
High-grade cervical, vulvar, and vaginal disease†					
All participants	340/7027	14.0	344/7027	14.0	0.7 (-15.7 to 14.8)
HPV-uninfected on day 1	26/3032	2.4	46/3077	4.2	42.5 (7.9 to 65.9)
Not related to 9 vaccine HPV types‡	26/3032	2.4	33/3077	3.0	19.7 (-34.5 to 52.5)
Related to 9 vaccine HPV types‡	0/3032	0.0	13/3076	1.2	100 (70.4 to 100)
HPV-infected on day 1	314/3995	23.1	298/3950	22.1	-4.8 (-23.3 to 10.8)
Not related to 9 vaccine HPV types‡	141/3995	10.0	137/3950	9.8	-2.0 (-30.0 to 19.9)
Related to 9 vaccine HPV types‡	173/3992	12.4	161/3946	11.6	-6.8 (-33.2 to 14.3)
Average risk reduction§	—	—	—	—	19.0 (-1.6 to 35.3)
High-grade cervical epithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and cervical cancer					
All participants	325/6882	14.1	326/6871	14.1	-0.3 (-17.3 to 14.3)
HPV-uninfected on day 1	26/2976	2.5	44/3009	4.2	39.7 (1.8 to 64.3)
Not related to 9 vaccine HPV types‡	26/2976	2.5	31/3009	3.0	14.3 (-49.1 to 49.1)
Related to 9 vaccine HPV types‡	0/2976	0.0	13/3009	1.2	100 (70.3 to 100)
HPV-infected on day 1	299/3906	23.3	282/3862	22.2	-5.3 (-24.1 to 10.8)
Not related to 9 vaccine HPV types‡	131/3906	10.1	132/3862	10.3	1.8 (-26.0 to 23.5)
Related to 9 vaccine HPV types‡	168/3906	13.0	150/3862	11.7	-11.3 (-39.6 to 11.0)
Average risk reduction§	—	—	—	—	17.1 (-4.2 to 34.0)

Figure 88. Efficacité de Gardasil 9® sur les lésions de haut-grade dans la cohorte MITT [40]

Chez toutes les participantes de l'étude, quelque soit le statut sérologique au départ et toutes lésions cervicales, vaginales ou vulvaires de haut-grade confondues le taux d'incidence est le même entre les deux groupes vaccinaux, à savoir 14 cas pour 1000 personnes-années.

Cependant, en analysant les résultats de cette cohorte, on se rend compte que la majorité des cas de lésions de haut-grade a lieu dans le sous-groupe initialement séropositif pour HPV avec un taux d'incidence de 23,1 pour 1000 personnes-années contre 2,4 pour 1000 personnes-années dans le sous-groupe initialement séronégatif.

L'efficacité vaccinale de Gardasil 9® contre les neuf types vaccinaux, toutes lésions confondues, est maximale chez les sujets initialement séronégatifs (70,4-100 ; IC à 95%).

Ces résultats soulignent l'importance de vacciner par Gardasil 9® les jeunes filles avant toute exposition à HPV.

3.1.2.1.3. TOLÉRANCE

Les sujets vaccinés par Gardasil 9® sont plus sensibles aux effets secondaires que ceux vaccinés par Gardasil®.

3.1.2.1.3.1. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION

90,7% de sujets vaccinés par Gardasil 9® ont déclaré un effet indésirable lié au site d'injection, contre 84,9% pour les sujets vaccinés par Gardasil®. (Figure 89)

Event	9vHPV Vaccine (N=7071)	qHPV Vaccine (N=7078)
	no. of participants (%)	
Participants with one or more adverse events†	6640 (93.9)	6419 (90.7)
Injection-site event‡	6414 (90.7)	6012 (84.9)
Pain§	6356 (89.9)	5910 (83.5)
Mild	3754 (53.1)	4043 (57.1)
Moderate	2300 (32.5)	1682 (23.8)
Severe	302 (4.3)	185 (2.6)
Swelling	2830 (40.0)	2035 (28.8)
Mild: 0 to ≤2.5 cm	1958 (27.7)	1594 (22.5)
Moderate: >2.5 cm to ≤5.0 cm	597 (8.4)	332 (4.7)
Severe: >5.0 cm	272 (3.8)	109 (1.5)
Unknown	3 (0)	0 (0)
Erythema	2407 (34.0)	1810 (25.6)
Mild: 0 to ≤2.5 cm	1921 (27.2)	1555 (22.0)
Moderate: >2.5 cm to ≤5.0 cm	370 (5.2)	197 (2.8)
Severe: >5 cm	114 (1.6)	57 (0.8)
Unknown	2 (0)	1 (0)
Pruritus§	388 (5.5)	282 (4.0)
Mild	301 (4.3)	223 (3.2)
Moderate	80 (1.1)	56 (0.8)
Severe	7 (0.1)	3 (0)

Figure 89. Effets indésirables liés au site d'injection [40]

Les effets secondaires les plus fréquemment cités dans le groupe Gardasil 9® étant :

- Douleur (89,9% vs 83,5%)
- Œdème (40% vs 28,8%)
- Erythème (34% vs 25,6%)
- Prurit (5,5% vs 4%)

Il est à noter que les effets indésirables d'intensité sévère étaient plus fréquents dans le groupe Gardasil 9®. [40]

3.1.2.1.3.2. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES

La fréquence des effets indésirables systémiques est identique dans les deux groupes vaccinés, elle est d'environ 55%. (Figure 90)

Event	9vHPV Vaccine (N = 7071)	qHPV Vaccine (N = 7078)
	no. of participants (%)	
Systemic event¶	3948 (55.8)	3883 (54.9)
Any vaccine-related systemic event	2086 (29.5)	1929 (27.3)
Headache	1031 (14.6)	969 (13.7)
Pyrexia	357 (5.0)	301 (4.3)
Nausea	311 (4.4)	261 (3.7)
Dizziness	211 (3.0)	197 (2.8)
Fatigue	166 (2.3)	150 (2.1)

Figure 90. Effets indésirables systémiques [40]

Les effets les plus fréquemment cités étant :

- Maux de tête (14,6% vs 13,7%)
- Fièvre (5,0% vs 4,3%)
- Nausées (4,4% vs 3,7%)
- Vertiges (3,0% vs 2,8%)
- Fatigue (2,3% vs 2,1%)

Ces effets ont été relatés dans les 15 jours qui ont suivi la vaccination. [40]

3.1.2.1.3.3. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES

Moins de 0,1% des sujets participants à l'étude ont dû stopper le processus de vaccination en lien avec la survenue d'un effet indésirable grave.

Event	9vHPV Vaccine (N = 7071)	qHPV Vaccine (N = 7078)
	no. of participants (%)	
Serious event	233 (3.3)	183 (2.6)
Vaccine-related event	2 (0)	2 (0)
Death	5 (0.1)	5 (0.1)

Figure 91. Effets indésirables graves [40]

Seuls deux évènements ont été mis en lien, dans chaque groupe, avec l'injection vaccinale. À noter que les décès relatés au cours de l'étude ne sont pas liés à la vaccination. [40]

3.1.2.2. CHEZ LES 9-15 ANS

3.1.2.2.1. ÉTUDE DE NON-INFÉRIORITÉ

Chez les 9-15 ans, seule une étude de non-infériorité de la réponse immunitaire a été menée par rapport aux 16-26 ans. En effet, pour raisons d'éthique, les jeunes filles ne peuvent être incluses dans les études d'efficacité.

Il s'agit du protocole 002 mené chez environ 3000 sujets ayant reçu 3 doses de Gardasil 9® répartis en plusieurs cohortes : jeunes filles âgées de 9 à 15 ans ainsi que des femmes de 16 à 26 ans. (Figure 92) L'étude a été réalisée sur cohorte *PPI*.

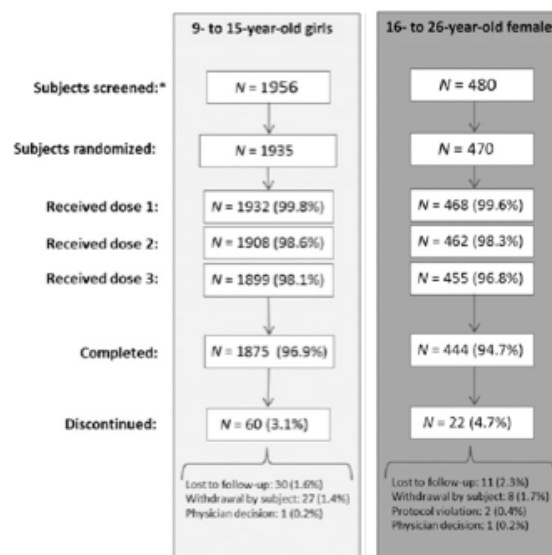


Figure 92. Protocole de l'étude V503-002

Les MGT induites par la vaccination suivent chez les 9-15 ans, le même profil cinétique que chez les 16-26 ans. À savoir, un pic d'anticorps atteint à M7, puis une diminution progressive jusque M24 pour ensuite former un plateau jusqu'au mois 36.

La séroconversion demeure supérieure à 90% chez tous les sujets jusqu'au mois 36, vis à vis des neuf souches HPV vaccinales. [43]

Le premier critère d'immunogénicité retenu pour cette étude est la non-infériorité de la réponse immunitaire de Gardasil 9® chez les 9-15 ans par rapport aux femmes de 16 à 26 ans par comparaison des MGT au mois 7 pour les neuf souches HPV vaccinales. (Figure 93)

Assay (cLIA)	Girls (9–15 Years Old) (N = 646)		Boys (9–15 Years Old) (N = 666)		Young Women (16–26 Years Old) (N = 468)		GMT Ratio (95% CI) ^a	
	n	GMT, mMU/mL	n	GMT, mMU/mL	n	GMT, mMU/mL	Girls:Young Women	Boys:Young Women
Anti-HPV 6	517	1715.4	559	2084.7	328	900.8	1.90 (1.70–2.14)	2.31 (2.07–2.59)
Anti-HPV 11	517	1295.1	559	1487.1	332	706.6	1.83 (1.63–2.06)	2.10 (1.88–2.36)
Anti-HPV 16	529	6979.8	569	8628.9	329	3522.6	1.98 (1.77–2.22)	2.45 (2.19–2.74)
Anti-HPV 18	531	2153.7	567	2822.8	345	882.7	2.44 (2.13–2.80)	3.20 (2.80–3.65)
Anti-HPV 31	522	1891.6	564	2221.2	340	753.9	2.51 (2.21–2.85)	2.95 (2.60–3.34)
Anti-HPV 33	534	980.4	567	1198.7	354	466.8	2.10 (1.87–2.36)	2.57 (2.29–2.88)
Anti-HPV 45	534	714.4	570	907.0	368	272.2	2.62 (2.27–3.03)	3.33 (2.89–3.84)
Anti-HPV 52	533	932.9	568	1037.8	337	419.6	2.22 (1.97–2.51)	2.47 (2.19–2.79)
Anti-HPV 58	531	1286.7	566	1567.7	332	590.5	2.18 (1.93–2.45)	2.66 (2.37–2.98)

Figure 93. MGT à M7 pour les neuf souches vaccinales chez les 9-15 ans par comparaison aux 16-26 ans et calculs des ratios de non-infériorité dans la cohorte PPI

La limite inférieure de chacun des intervalles de confiance à 95% étant >0,67 au mois 7, la non-infériorité du taux en anticorps anti-HPV pour les neuf souches vaccinales est démontrée chez les filles âgées de 9 à 15 ans par rapport aux femmes de 16 à 26 ans.[43]

Le second critère d'immunogénicité est la non-infériorité des taux de séroconversion au mois 7, pour les 9 souches vaccinales. (Figure 94)

Assay (cLIA)	Girls (9–15 Years Old) (N = 646)		Boys (9–15 Years Old) (N = 666)		Young Women (16–26 Years Old) (N = 468)		Difference (95% CI) ^a	
	n	Seropositive, %	n	Seropositive, %	n	Seropositive, %	Girls – Young Women	Boys – Young Women
Anti-HPV 6	517	99.8	559	99.8	328	99.7	0.1 (–0.8, 1.5)	0.1 (–0.7, 1.5)
Anti-HPV 11	517	100.0	559	100.0	332	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)
Anti-HPV 16	529	100.0	569	100.0	329	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)
Anti-HPV 18	531	99.8	567	100.0	345	99.7	0.1 (–0.8, 1.5)	0.3 (–0.4, 1.6)
Anti-HPV 31	522	100.0	564	100.0	340	99.7	0.3 (–0.4, 1.7)	0.3 (–0.4, 1.7)
Anti-HPV 33	534	100.0	567	100.0	354	99.7	0.3 (–0.4, 1.6)	0.3 (–0.4, 1.6)
Anti-HPV 45	534	99.8	570	100.0	368	99.5	0.4 (–0.6, 1.8)	0.5 (–0.1, 2.0)
Anti-HPV 52	533	100.0	568	100.0	337	99.7	0.3 (–0.4, 1.7)	0.3 (–0.4, 1.7)
Anti-HPV 58	531	100.0	566	100.0	332	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)

Figure 94. Taux de séroconversion à M7 pour les neuf souches vaccinales chez les 9-15 ans par comparaison aux 16-26 ans et calcul des ratios de non-infériorité

La limite inférieure de chacun des intervalles de confiance à 95% étant >-5% au mois 7, la non-infériorité du taux de séroconversion pour les neuf souches vaccinales est démontrée chez les filles âgées de 9 à 15 ans par rapport aux femmes de 16 à 26 ans. [43]

3.1.2.2.2. TOLÉRANCE

Dans l'ensemble, les trois doses de Gardasil 9® ont été mieux tolérées dans la population 9-15 ans par rapport aux 16-26 ans.

3.1.2.2.2.1. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION

81,9% des filles âgées de 9 à 15 ans ont déclaré un effet indésirable au site d'injection, contre 85,4% chez les femmes de 16 à 26 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents étant :

- Douleurs (80,3% vs 83,9%)
- Œdème (34,7% vs 32,4%)
- Erythème (29,5% vs 28,3%)
- Prurit (3,2% vs 3,4%)

Ces effets ayant eu lieu dans les 5 jours qui ont suivis l'injection. [43]

3.1.2.2.2.2. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES

45% des jeunes filles de 9 à 15 ans ont déclaré un effet indésirable systémique dont 20,9% liés au vaccin, contre 57,1% dont 26% liés au vaccin chez les 16-26 ans.

Les principaux effets indésirables cités sont :

- Maux de tête
- Fièvre
- Fatigue

Ces effets ayant été constatés dans les 15 jours suivant l'injection.[43]

3.1.2.2.2.3. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES

Aucun cas lié à la vaccination n'a été déclaré chez les 9-15 ans contre 1 seul cas chez les 16-26 ans.[43]

3.1.2.2.2.4. CONCLUSION

Au cours de cette étude, la non-infériorité de la réponse immunitaire de cette population par rapport aux jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans a été vérifiée. La réponse anticorps s'est même avérée numériquement meilleure chez les filles de 9-15 ans que chez les femmes de 16-26 ans.

3.1.3. INTÉRÊT DE GARDASIL 9® CHEZ LES SUJETS PRÉALABLEMENT VACCINÉS PAR VACCIN ANTI-HPV

Avec l'arrivée de Gardasil 9® sur le marché, version « améliorée » de Gardasil®, patients/parents/professionnels de santé s'interrogent sur la place de ce nouveau vaccin notamment en ce qui concerne les sujets déjà vaccinés ou en cours de vaccination par un autre vaccin anti-HPV. Comment se positionner dans cette phase de transition, et comment réagira notre système immunitaire ?

3.1.3.1. RECOMMANDATIONS OFFICIELLES

L'indication officielle de Gardasil 9®, approuvée par la FDA en Décembre 2014, est la « vaccination des filles et des garçons n'ayant jamais reçu au préalable d'autres vaccins anti-HPV ».

L'ACIP (*Advisory Committee of Immunization Practices*) aux Etats-Unis, n'émet aucune recommandation quant à une vaccination additionnelle par Gardasil 9® à la suite d'une vaccination anti-HPV déjà effectuée. De plus aucune donnée d'efficacité n'est disponible à ce sujet.

La majorité des cancers liés aux virus HPV est associée aux types 16 et 18, et peuvent être prévenus grâce aux trois vaccins disponibles sur le marché.

Le bénéfice d'une protection contre cinq souches supplémentaires ciblées par le vaccin nonavalent est principalement limité aux femmes dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses, alors que chez les hommes, seul un faible pourcentage de cancers est associé à ces cinq souches (14% chez la femme vs 4% chez l'homme).[44]

3.1.3.2. SUJETS PRÉALABLEMENT VACCINÉS PAR GARDASIL®

Une seule étude, l'étude V503-006, a été menée chez les femmes par le laboratoire Merck, en ce qui concerne la revaccination. Mais il ne s'agit que d'une étude d'immunologie et de tolérance, aucune donnée n'est donc disponible en ce qui concerne l'efficacité.

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, menée en double aveugle chez 935 jeunes filles âgées de 12 à 26 ans préalablement vaccinées par Gardasil® au moins un an auparavant. Toutes ces jeunes filles ont alors reçu trois doses (M0, M2 et M6) de Gardasil 9® ou d'un placebo. [45] (Figure 95)

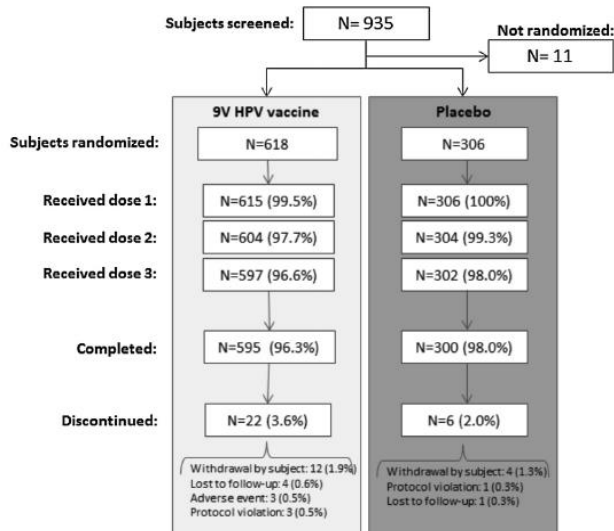


Figure 95. Protocole de l'étude V503-006 [45]

3.1.3.2.1. RÉSULTATS D'IMMUNOGÉNÉCITÉ

Les études d'immunogénicité ont été réalisées en utilisant la méthode cLIA sur la cohorte *mPPI* (*modified PPI*) (« modifiée » car les sujets n'avaient pas besoin d'être séronégatifs à J1 ni PCR négatif jusque M7, puisque déjà vaccinés).

98% des sujets étaient séropositifs au mois 7, soit un mois après la troisième dose, envers chacune des neuf souches vaccinales. [45]

Les concentrations en anticorps anti-HPV 6/11/16/18 ont subi une nette augmentation après la première dose reçue de Gardasil 9®, liée au phénomène de mémoire immunitaire, et conserve des taux similaires jusqu'au mois 7.

Les concentrations en anticorps anti-HPV 31/33/45/52/58 augmentent quant à elles progressivement jusqu'à la troisième dose de Gardasil 9®, typique d'une réponse immunitaire primaire. (Figure 96)

Assay (cLIA)	Time point	9vHPV vaccine (N=615)			Placebo (N=306)		
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
Anti-HPV 6	Day 1	499	348.2	(320.2, 378.8)	248	372.4	(330.6, 419.6)
	Month 02	505	2426.7	(2254.2, 2612.3)	245	363.4	(326.9, 404.0)
	Month 07	511	2207.4	(2052.7, 2373.9)	251	323.8	(291.9, 359.2)
Anti-HPV 11	Day 1	513	253.0	(232.3, 275.6)	261	263.6	(233.8, 297.1)
	Month 02	511	2077.8	(1925.9, 2241.6)	256	253.3	(227.6, 282.0)
	Month 07	515	1824.0	(1695.5, 1962.2)	261	225.4	(203.4, 249.7)
Anti-HPV 16	Day 1	513	1066.1	(973.8, 1167.1)	261	1103.7	(972.2, 1253.1)
	Month 02	511	13,877.6	(12,846.3, 14,991.7)	256	1076.1	(964.9, 1200.1)
	Month 07	515	11,192.8	(10,393.6, 12,053.6)	261	966.9	(871.3, 1072.9)
Anti-HPV 18	Day 1	513	154.2	(135.4, 175.5)	261	136.1	(113.4, 163.2)
	Month 02	511	2187.9	(1975.2, 2423.5)	256	130.1	(112.6, 150.3)
	Month 07	515	2285.8	(2067.4, 2527.3)	261	112.8	(98.0, 129.9)
Anti-HPV 31	Day 1	513	4.1	(<4, 4.5)	261	4.3	(<4, 5.0)
	Month 02	511	201.1	(180.5, 224.0)	256	4.3	(<4, 5.0)
	Month 07	515	260.0	(237.6, 284.5)	261	4.7	(4.1, 5.3)
Anti-HPV 33	Day 1	513	<4	(<4, <4)	261	<4	(<4, <4)
	Month 02	511	70.0	(63.2, 77.4)	256	<4	(<4, <4)
	Month 07	515	175.2	(162.5, 188.9)	261	<4	(<4, <4)
Anti-HPV 45	Day 1	513	<3	(<3, <3)	261	<3	(<3, <3)
	Month 02	511	15.1	(13.5, 16.8)	256	<3	(<3, <3)
	Month 07	515	97.4	(89.8, 105.7)	261	<3	(<3, <3)
Anti-HPV 52	Day 1	513	<3	(<3, <3)	261	<3	(<3, <3)
	Month 02	511	56.0	(51.2, 61.2)	256	<3	(<3, <3)
	Month 07	515	264.1	(244.6, 285.1)	261	<3	(<3, <3)
Anti-HPV 58	Day 1	513	<4	(<4, <4)	261	<4	(<4, <4)
	Month 02	511	83.2	(76.4, 90.5)	256	<4	(<4, <4)
	Month 07	515	269.7	(250.8, 290.0)	261	<4	(<4, <4)

Figure 96. MGT au mois 7 pour chaque type HPV, dosage par méthode cLIA [45]

Ces résultats ont été mis en comparaison avec ceux obtenus chez les sujets ayant reçu Gardasil 9® sans avoir été préalablement vacciné par un vaccin anti-HPV (étude V503-001).(Figure 97)

Assay	9vHPV vaccine								
	Prior qHPV vaccine recipients ^a						No prior HPV vaccination ^b		
	Females 12–15 years of age (N=120)			Females 16–26 years of age (N=495)			Females 16–26 years of age (N=6792)		
	n	GMT mMU/mL	95% CI	n	GMT mMU/mL	95% CI	n	GMT mMU/mL	95% CI
Anti-HPV 6	98	3208.7	(2732.5, 3767.9)	413	2020.0	(1865.5, 2187.2)	3993	893.1	(871.7, 915.1)
Anti-HPV 11	100	2747.1	(2316.6, 3257.7)	415	1652.6	(1528.3, 1786.9)	3995	666.3	(649.6, 683.4)
Anti-HPV 16	100	16,122.5	(13,777.5, 18,866.6)	415	10,250.6	(9446.2, 11,123.5)	4032	3131.1	(3057.1, 3206.9)
Anti-HPV 18	100	3646.6	(2885.9, 4607.9)	415	2042.5	(1832.2, 2277.0)	4539	804.6	(782.7, 827.1)
Anti-HPV 31	100	423.4	(350.4, 511.7)	415	231.1	(209.1, 255.5)	4466	658.4	(636.7, 680.9)
Anti-HPV 33	100	256.2	(219.6, 298.7)	415	159.9	(146.9, 174.0)	4702	415.9	(405.6, 426.4)
Anti-HPV 45	100	147.8	(120.8, 180.9)	415	88.1	(80.7, 96.2)	4792	252.8	(246.2, 259.6)
Anti-HPV 52	100	395.3	(334.4, 467.2)	415	239.7	(220.2, 260.8)	4455	379.7	(371.6, 388.0)
Anti-HPV 58	100	425.1	(370.2, 488.2)	415	241.7	(222.8, 262.2)	4486	482.5	(469.9, 495.3)

Figure 97. MGT anti-HPV à M7 chez sujets vaccinés par Gardasil 9® seul et sujets préalablement vaccinés par Gardasil® [45]

Dans le tableau ci-dessus on note que les MGT anti-HPV 6/11/16/18 sont plus élevées dans le groupe préalablement vacciné par Gardasil® et que les MGT anti-HPV 31/33/45/52/58 sont plus faibles dans cette même population. [45]

À noter que certains sujets de cette étude (sujets préalablement vaccinés par le vaccin quadrivalent) étaient séropositifs à J1 envers les souches HPV 31/33/45/52/58, ce qui résulte d'une protection croisée induite par les souches vaccinales de Gardasil® et/ou d'une immunité naturelle. (Figure 98)

Assay (cLIA)	Time point	9vHPV vaccine (N=615)					
		Subjects seronegative for the relevant HPV type at day 1			Subjects seropositive for the relevant HPV type at day 1		
		n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
Anti-HPV 31	Day 1	407	<4	(<4, <4)	106	25.4	(22.1, 29.2)
	Month 02	403	153.5	(138.5, 170.3)	106	542.3	(444.4, 661.7)
	Month 07	407	215.7	(198.1, 234.9)	106	516.0	(434.7, 612.5)
Anti-HPV 33	Day 1	488	<4	(<4, <4)	25	18.0	(13.0, 24.8)
	Month 02	484	63.9	(58.0, 70.3)	25	372.5	(208.8, 664.3)
	Month 07	488	166.8	(155.1, 179.3)	25	446.6	(292.6, 681.7)
Anti-HPV 45	Day 1	504	<3	(<3, <3)	9	24.7	(12.1, 50.3)
	Month 02	500	14.4	(13.0, 16.0)	9	141.8	(64.9, 309.6)
	Month 07	504	94.9	(87.6, 102.9)	9	411.4	(239.4, 707.0)
Anti-HPV 52	Day 1	498	<3	(<3, <3)	15	24.1	(15.4, 37.7)
	Month 02	494	52.0	(47.8, 56.5)	15	599.5	(303.4, 1184.7)
	Month 07	498	259.9	(241.1, 280.3)	15	462.9	(271.9, 788.3)
Anti-HPV 58	Day 1	483	<4	(<4, <4)	30	19.4	(14.0, 26.9)
	Month 02	479	77.2	(71.3, 83.6)	30	255.0	(174.1, 373.5)
	Month 07	483	258.1	(240.8, 276.7)	30	536.4	(394.3, 729.6)

Figure 98. MGT anti-HPV 31/33/45/52/58 au mois 7, en fonction du statut sérologique de départ [45]

Les MGT induites par le vaccin nonavalent chez les sujets initialement séropositifs aux cinq nouvelles souches vaccinales étaient nettement plus élevées que les MGT des sujets initialement séronégatifs et ce même après avoir reçu la troisième dose, et étaient similaires aux MGT induites par Gardasil 9® chez les sujets naïfs de toute vaccination anti-HPV.

Il a également été notifié que l'intervalle de temps entre la dernière dose reçue de Gardasil® et la première de Gardasil 9® n'avait que très peu d'influence sur ces résultats.

3.1.3.2.1.1. NOTION D'« ANTIGENIC SIN »

Cette réponse immunitaire « affaiblie » envers les nouvelles souches vaccinales du vaccin nonavalent, chez des sujets préalablement vaccinés, a une explication selon certains chercheurs. Cela est lié à un phénomène immunologique appelé « *antigenic sin* » (traduire « péché originel antigénique » en français).

Au cours d'une infection secondaire, seuls les épitopes viraux communs à ceux de la souche infectante initiale stimulent le système immunitaire et donc la production d'anticorps, et cela, même si de nouvelles souches virales hautement immunogènes, mais différentes de la souche primaire, sont impliquées.

Le système immunitaire utilise alors uniquement les cellules B qui sont rapidement et facilement mobilisées, puisque déjà enregistrées dans la mémoire de notre système immunitaire, et produira donc plus rapidement des lymphocytes B mémoires.

Le risque est donc que le système immunitaire ne se concentre que sur ce qu'il connaît, à savoir les quatre souches HPV 6, 11, 16 et 18, auxquelles il peut répondre de façon rapide et efficace. Il délaisse ainsi les cinq nouvelles souches vaccinales, ce qui induit de faibles taux d'anticorps dans l'organisme.

La question en suspens est, est-ce que ces taux sont suffisamment protecteurs pour l'organisme. [46]

3.1.3.2.2. TOLÉRANCE

Dans l'ensemble la tolérance est satisfaisante, bien que plus de sujets ont déclaré des effets secondaires dans le groupe revacciné par rapport au groupe vacciné par Gardasil 9® seul.

3.1.3.2.2.1. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION

91,1% de sujets revaccinés par Gardasil 9® ont déclaré un effet indésirable lié au site d'injection, contre 43,9% pour les sujets vaccinés par placebo. (Figure 99) À noter que ces effets augmentent avec le nombre de doses reçues.

	9vHPV vaccine (N= 608)		Saline placebo (N= 305)	
	Count	(%)	Count	(%)
With one or more adverse events	583	(95.9)	229	(75.1)
Injection-site event ^a	554	(91.1)	134	(43.9)
Pain ^b	549	(90.3)	116	(38.0)
Mild	316	(52.0)	105	(34.4)
Moderate	209	(34.4)	10	(3.3)
Severe	24	(3.9)	1	(0.3)
Swelling	298	(49.0)	18	(5.9)
Mild (0 to <2.5 cm)	182	(29.9)	13	(4.3)
Moderate (>2.5 cm to <5.0 cm)	65	(10.7)	3	(1.0)
Severe (>5.0 cm)	46	(7.6)	1	(0.3)
Unknown	5	(0.8)	1	(0.3)
Erythema	257	(42.3)	26	(8.5)
Mild (0 to <2.5 cm)	190	(31.3)	22	(7.2)
Moderate (>2.5 cm to <5.0 cm)	39	(6.4)	0	(0.0)
Severe (>5 cm)	20	(3.3)	1	(0.3)
Unknown	8	(1.3)	3	(1.0)
Pruritus ^c	47	(7.7)	4	(1.3)
Mild	31	(5.1)	4	(1.3)
Moderate	14	(2.3)	0	(0.0)
Severe	2	(0.3)	0	(0.0)
Hematoma	29	(4.8)	7	(2.3)
Mild	24	(3.9)	6	(2.0)
Moderate	5	(0.8)	1	(0.3)
Severe	0	(0.0)	0	(0.0)

Figure 99. Effets indésirables liés au site d'injection [45]

Les effets les plus fréquemment cités dans le groupe revacciné étant :

- Douleur (90,3% vs 38%)
- Œdème (49% vs 5,9%)
- Erythème (42,3% vs 8,5%)
- Prurit (7,7% vs 1,3%)
- Hématome (4,8% vs 2,3%)

Ces effets ont été relatés dans les 5 jours qui ont suivi la vaccination. L'intensité de ces effets indésirables étant souvent légère à modérée. [45]

3.1.3.2.2. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES

La fréquence des effets indésirables systémiques est légèrement supérieure dans le groupe revacciné (59,7% vs 55,7%). (Figure 100)

	9vHPV vaccine (N = 608)		Saline placebo (N = 305)	
	Count	(%)	Count	(%)
Systemic event ^a	363	(59.7)	170	(55.7)
Vaccine-related ^b systemic event	186	(30.6)	79	(25.9)
Headache	119	(19.6)	55	(18.0)
Pyrexia	31	(5.1)	5	(1.6)
Nausea	24	(3.9)	6	(2.0)
Dizziness	18	(3.0)	5	(1.6)

Figure 100. Effets indésirables systémiques [45]

Les effets les plus fréquemment cités étant :

- Maux de tête
- Fièvre
- Nausées
- Vertiges

Ces effets ont été relatés dans les 15 jours qui ont suivi la vaccination.

3.1.3.2.3. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES

Moins de 0,5% des sujets participants à l'étude ont dû stopper le processus de vaccination, en lien avec la survenue d'un effet indésirable « non grave ».

Au total, six effets indésirables graves (trois dans chaque groupe) ont été rapportés. (Figure 101)

	9vHPV vaccine (N = 608)		Saline placebo (N = 305)	
	Count	(%)	Count	(%)
Serious event ^a	3 ^b	(0.5)	3 ^b	(1.0)
Vaccine-related ^b event	1	(0.2)	1	(0.3)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinuation because of an adverse event	3	(0.5)	0	(0.0)
Because of a vaccine-related ^b event	3	(0.5)	0	(0.0)
Because of a serious event ^a	0	(0.0)	0	(0.0)

Figure 101. Effets indésirables graves [45]

Seuls deux évènements graves (un dans chaque groupe) ont été mis en lien avec l'injection vaccinale. Aucun décès n'a été constaté. [45]

3.1.3.3. COMMENT TERMINER UN SCHÉMA DE VACCINATION ENTAMÉ PAR CERVARIX® OU GARDASIL® ?

Nous avons vu le cas d'une revaccination chez des sujets déjà totalement vaccinés par Gardasil®. Mais comment faire si les sujets sont en cours de vaccination soit par Cervarix®, soit par Gardasil® ?

Selon l'EMA (*Agence Européenne du Médicament*), le RCP (*Résumé des Caractéristiques du Produit*) de chacun des trois vaccins prophylactiques indique que le schéma vaccinal doit être entièrement réalisé avec le même vaccin.

D'un autre côté, aux États-Unis, l'ACIP admet la possibilité de compléter un schéma vaccinal entamé, soit par Gardasil® soit par Cervarix®, avec Gardasil 9®.

Dans le cas d'un schéma 3 doses, l'intervalle recommandé pour la deuxième dose est de 2 mois après la première et, pour la troisième dose de 4 mois après la deuxième.

3.1.3.4. CONCLUSION

Nous l'avons vu précédemment, seules des études d'immunogénicité et de tolérance ont été menées avec Gardasil 9® chez des sujets préalablement vaccinés par Gardasil®. De plus, aucune étude comparative en ce qui concerne l'efficacité n'est prévue par les laboratoires en ce qui concerne une éventuelle revaccination.

Au vu des résultats de cette étude, le laboratoire Merck lui-même semble réticent à recommander la revaccination des sujets par Gardasil 9® : « On ne sait pas ce que cela [les titres anticorps réduits] signifie », selon les dires du Dr Vichnin, Directeur Médical dans le secteur Oncologie chez Merck.

Une des solutions serait de créer un vaccin comprenant uniquement les cinq nouvelles souches vaccinales (HPV 31, 33, 45, 52, 58) ou d'essayer un autre adjuvant, mais cela serait trop onéreux et trop long de créer un nouveau vaccin. De plus, Gardasil 9® est en voie de remplacer Gardasil®.[46]

3.2. PROCERVIX®, CANDIDAT-VACCIN THÉRAPEUTIQUE

Étant donné que les vaccins préventifs ne sont pas curatifs et que la chirurgie n'est indiquée que pour les lésions de haut grade, la seule possibilité chez les femmes dépistées HPV 16 et/ou 18 positives est la « temporisation ».

La « temporisation » implique que ces femmes infectées par ce virus à haut risque oncogène nécessitent des tests de dépistage plus fréquents jusqu'à ce qu'elles développent des lésions de haut grade ou éliminent spontanément le virus.

Il n'existe actuellement aucune option thérapeutique permettant d'alléger cette situation difficile pour ces personnes, par ailleurs, en parfaite santé.

Un candidat-vaccin thérapeutique, ProCervix®, est en cours de développement dans le but de combler ce vide thérapeutique chez les femmes infectées par le virus HPV avant le développement de lésions de haut grade.

3.2.1. QU'EST-CE QUE PROCERVIX® ?

ProCervix® (GTL001) est un candidat-vaccin anti-HPV développé par le laboratoire Genticel, ciblant les Papillomavirus humains de type 16 et 18. [47]

Contrairement aux vaccins préventifs, inefficaces chez les sujets déjà infectés, ProCervix® a été conçu comme traitement des femmes déjà infectées par HPV 16 et/ou 18, échappant donc aux avantages d'une vaccination protectrice. (Figure 102) [48]

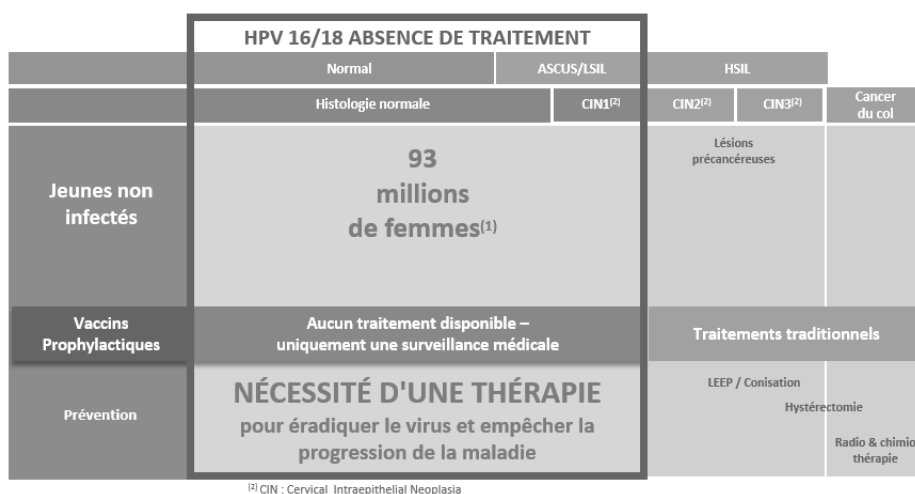


Figure 102. Cible thérapeutique de Procervix®

Ces femmes infectées doivent être prise en charge par ProCervix® à un stade précoce de l'infection, lorsqu'elles présentent une cytologie cervicale normale ou un ASCUS/LSIL (anomalies cytologiques de bas grade).

Outre ProCervix®, le laboratoire Genticel développe un vaccin multivalent GTL002 (dirigé contre six souches HPV), mais est seulement à ce jour au stade préclinique.

3.2.2. COMMENT FONCTIONNE UN VACCIN THÉRAPEUTIQUE ?

Le vaccin thérapeutique induit une réponse immunitaire ciblant les lymphocytes T afin de détruire les cellules déjà infectées par un agent infectieux (*i.e.* le virus HPV) contrairement aux vaccins prophylactiques qui eux, aboutissent à la production d'anticorps afin d'empêcher l'entrée dans la cellule de l'agent infectieux (*i.e.* le virus HPV).

Le but du développement d'un vaccin thérapeutique est donc de déceler les antigènes retrouvés exclusivement à la surface des cellules déjà infectées par le virus et de faire réagir le système immunitaire à médiation cellulaire (Lymphocytes T) vis à vis de ces antigènes, conduisant à la lyse de ces cellules infectées. De plus, il y a production d'une mémoire immunitaire, et donc protection, à long terme. [47]

3.2.2.1. MODE D'ACTION DE PROCERVIX®

Le principe de ProCervix® repose sur l'utilisation de la protéine CyaA (l'adénylatecyclase) : cette protéine fonctionne comme vecteur d'antigène. Elle a été découverte par l'institut Pasteur sur la coqueluche (*Bordetella pertussis*). (Figure 103)

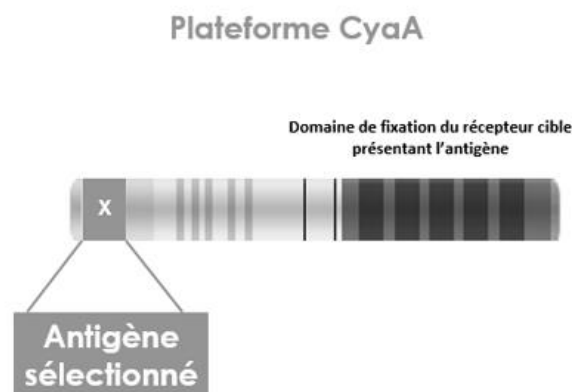


Figure 103. Fixation de l'antigène sélectionné sur son vecteur : la protéine CyaA

On insère sur cette protéine l'antigène E7 de ces deux Papillomavirus qui va se lier aux intégrines des cellules présentatrices d'antigènes. La fraction terminale des CyaA se retrouve alors dans le cytosol et sera fractionné par le protéasome, libérant ainsi l'antigène. Après un passage par le réticulum endoplasmique, les CMH de classe I vont présenter cet antigène à la surface de la cellule, où il sera reconnu par les lymphocytes T CD8+ (LT CD8+) grâce à leurs récepteurs TCR. Cette liaison provoquera l'activation du LT CD8+ en lymphocyte T cytotoxique.

Une autre voie possible de présentation de cet antigène est la voie endosomale : le vecteur absorbé par endocytose sera dégradé, puis l'antigène sera lié aux CMH de classe II et ensuite transporté à la surface cellulaire. Les LT CD4+ vont alors se lier à l'antigène présent à la surface et seront ainsi activés. Cette liaison permettra la sécrétion par les LT CD4+ d'interféron gamma (IFN γ).

Ces deux voies aboutissent à la destruction des cellules infectées. (Figure 104) [47]

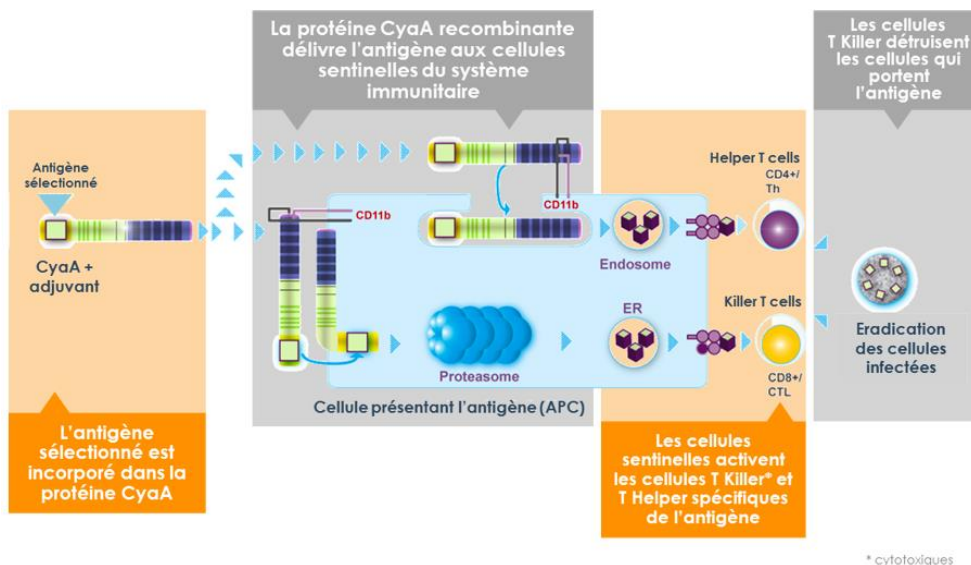


Figure 104. Mode d'action de ProCervix®

3.2.2.2. MODE D'EMPLOI DE PROCERVIX®

Le ProCervix® est constitué de deux protéines CyaA produites par *Escherichia coli*, qui véhiculent respectivement l'antigène E7 des HPV 16 et 18. (Figure 105)

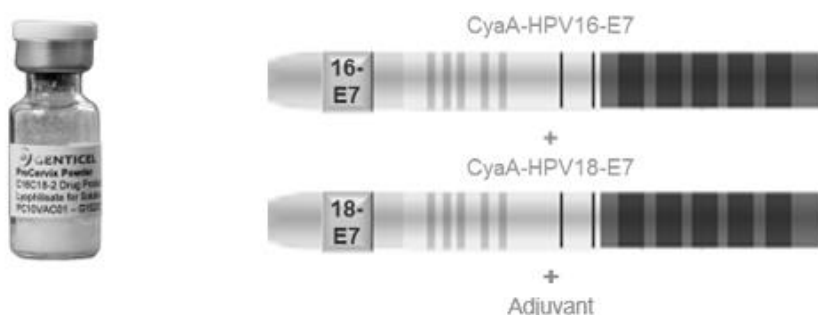


Figure 105. Composition de ProCervix®

La vaccination consiste en deux doses intradermiques dans le haut de la cuisse, à six semaines d'intervalle. Un adjuvant de type crème, à base d'imiquimod dosée à 5%, est appliqué sur la peau à l'endroit de l'injection juste après celle-ci, puis appliquée à nouveau au même endroit le jour suivant.

L'imiquimod est ici utilisé en tant qu'adjuvant afin de rendre le système immunitaire plus réactif au composant du vaccin.

Ce vaccin devrait être disponible en version lyophilisée ou reconstituable. [47]

3.2.3. ÉTUDES EN COURS

3.2.3.1. ÉTUDE DE PHASE I

À ce jour, un essai clinique de phase I a été mené chez 47 patientes. L'essai mené en double aveugle évalue tolérance et immunogénicité du vaccin avec adjuvant à doses croissantes (de 100 à 600µg/dose) contre placebo.

Le laboratoire confirme la sécurité et la tolérance locale jusqu'à la plus forte dose testée. Une réponse spécifique des LT vis à vis de E7 a été détectée chez la majorité des patientes (61% vs 17% dans le groupe placebo). [47]

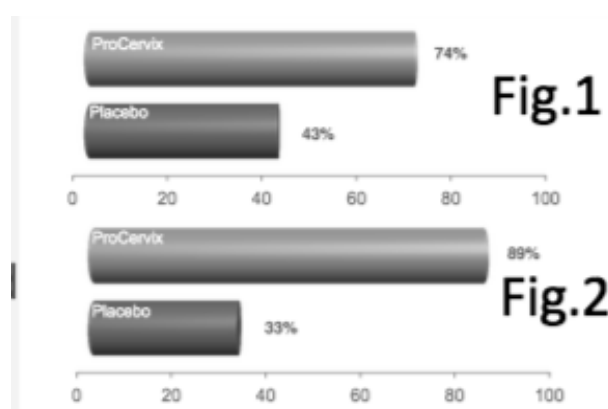


Figure 106.(1) Clairance virale ProCervix® vs placebo (2) Persistance de la clairance virale à 12 mois ProCervix® vs placebo

La clairance virale était plus fréquente chez les patientes traitées par Procervix® que dans le groupe placebo (74% vs 43%). (Figure 106.1)

La majorité des patientes traitées par ProCervix® et suivie pendant plus de 12 mois sont demeurées séronégatives pour HPV (89% vs 33%). (Figure 106.2).[49]

Une étude de phase I de ProCervix® a été autorisée par la FDA sur le territoire américain, et est menée chez 20 femmes âgées de 25 à 65 ans (incluant des femmes plus âgées que dans les études européennes).

3.2.3.2. ÉTUDE DE PHASE II

À la suite des essais de phase I, le laboratoire Genticel a initié en 2014, une étude de phase II⁹ dans 7 pays européens (Belgique, Finlande, France, Allemagne, Pays-Bas, Espagne et Royaume-Uni), et dont les résultats à 12 mois seront disponibles au cours du premier semestre 2016. Le laboratoire annonce un fort taux de rétention des participantes dans l'essai de 98%.[50]

Cette étude de phase II est menée à plus grande échelle chez 239 patientes, sur 24 mois. Il s'agit d'une étude randomisée, versus placebo, menée en double aveugle,

⁹ Étude RHEIA-VAC

dont le but est d'évaluer l'efficacité du candidat-vaccin pour éradiquer le virus HPV auprès de patientes âgées de 25 à 50 ans.

Le critère d'évaluation principal est la clairance virale des infections à HPV 16 et HPV 18. La clairance virale est évaluée en utilisant un type de dosage HPV PCR spécifique, sensible et quantitatif.

Les critères d'inclusions pour cette étude sont :

- Les femmes âgées de 25 à 50 ans
- Une infection à HPV 16 et/ou 18 confirmée par PCR
- Une cytologie normale ou de bas grade (ASCUS ou LSIL)

Toutes les patientes ont reçu soit deux injections inter-cutanée de 600µg de GTL001, soit deux injections inter-cutanée de placebo à 6 semaines d'intervalle, et dans les deux cas, avec deux applications de crème imiquimod à 5%, 15 minutes et 24 heures après chaque injection de vaccin ou de placebo.

Des résultats intermédiaires à 12 mois sont commentés par le laboratoire Genticel : il n'apparaît pas de différence statistiquement significative de la clairance virale à 12 mois entre le groupe Procervix® et le groupe placebo, dans la population totale de l'étude. Néanmoins, elle est significative dans deux sous-groupes de l'étude : les patientes ayant une cytologie normale, et les patientes âgées de moins de 30 ans. (Figure 107)

Clairance virale à 12 mois	GTL001	Placebo	
	<i>n</i> = 117	<i>n</i> = 116	
Critère principal (population globale)	57 (48,7%)	46 (39,7%)	<i>p</i> =0,110
	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 30	
Cytologie normale au départ	20 (62,5%)	12 (40%)	<i>P</i>=0,018
	<i>n</i> = 29	<i>n</i> = 28	
< Inférieur à 30 ans	17 (58,6%)	9 (32,1%)	<i>P</i>=0,049

Figure 107. Clairance virale de HPV 16/18 à 12 mois

Ces résultats semblent indiquer clairement l'efficacité de la technologie de délivrance d'antigènes de Genticel dans ces 2 sous-populations de patients.

Bien que les femmes HPV positives présentant une cytologie normale ne constituent que 25% de l'effectif de l'étude, elles représentent plus de 70% des femmes infectées par HPV 16/18 dans la population générale. Ces résultats sont conformes à ceux de l'étude de phase 1 de GTL001, dans laquelle la population de l'étude comprenait exclusivement des femmes avec une cytologie normale (NILM).

En outre, il a été observé que le temps nécessaire pour éliminer l'infection est plus long chez les femmes ayant une cytologie cervicale anormale que chez celles présentant une cytologie normale. Il a aussi été montré que des charges virales enlevées au départ sont associées avec une durée nécessaire à une clairance virale

complète plus longue. Du fait que les cytologies anormales, qui représentent plus de 70% de la population de l'étude de phase 2 de GTL001, sont habituellement associées avec une charge virale plus enlevée, on peut s'attendre à ce que la clairance virale prenne plus de temps dans cette population.

Les données de clairance virale de GTL001 à 18 mois pourraient ainsi démontrer un effet thérapeutique sur la population totale statistiquement significatif au-delà de 12 mois. L'étude de phase 2 continue de recueillir des données supplémentaires qui seront communiquées à 18 puis 24 mois.

Les résultats à 18 mois seront déterminants pour le lancement de l'étude de phase III, et sont attendus pour le troisième trimestre 2016. [51]

3.3. ET LES HOMMES DANS TOUT ÇA ?

Bien que cette indication soit largement méconnue, elle n'en est pas moins officiellement recommandée dans plusieurs pays à travers le monde : la vaccination par Gardasil®, et bientôt Gardasil 9®, a été promue chez les garçons dans la prévention du cancer anal et des lésions anales précancéreuses. Notamment les Etats-Unis, l'Australie et l'Autriche la recommandent.

3.3.1. ÉTUDES MENÉES CHEZ LES HOMMES

3.3.1.1. GARDASIL®

Il est le seul vaccin à avoir obtenu l'AMM chez les hommes en 2009 par la FDA et en 2014 par l'EMA.

3.3.1.1.1. CHEZ LES 16-26 ANS

Le protocole *P020* a regroupé 4065 hommes de 16 à 26 ans dans une étude randomisée, en double aveugle et versus placebo dont 3463 hétérosexuels (85%) et 602 homosexuels (15%). 2032 sujets ont reçu Gardasil® et 2033 sujets ont reçu le placebo selon un schéma vaccinal à 3 doses. Les études ont été menées sur deux cohortes : les cohortes *PPE* et *ITT*.

3.3.1.1.1.1. EFFICACITÉ

Le premier critère d'efficacité est la présence ou l'absence de lésions génitales externes associées aux HPV 6, 11, 16 et 18 définies comme les verrues génitales externes, les néoplasies intraépithéliales péniennes/périanales/périnéales (PIN) ainsi que les cancers péniens/périanaux/périnéens.

Le second critère d'efficacité est la persistance de ces infections liées aux HPV vaccinaux.

Un mois après avoir reçu la 3^{ème} dose de vaccin, la séroconversion envers HPV 6, 11, 16 et 18 a été obtenue chez plus de 97,4% des sujets avec un pic au mois 7.

a. DANS LA COHORTE ITT

36 cas de lésions génitales externes liées à tout type d'HPV ont été rapportées dans la population Gardasil® contre 89 cas dans la population placebo, d'où une efficacité vaccinale calculée à 60,2% (40,8-73,8 ; IC à 95%), chez les hommes hétérosexuels la VE est de 63,7% (39,3-79,1 ; IC à 95%) et de 70,2% chez les hommes homosexuels (23,0-90,2 ; IC à 95%). (Figure 108)

Variable	Quadrivalent HPV Vaccine			Placebo			Observed Efficacy (95% CI) %
	Cases of EGL	Person-Yr at Risk	Rate	Cases of EGL	Person-Yr at Risk	Rate	
	no.	no./100 person-yr at risk	no./100 person-yr at risk	no.	no./100 person-yr at risk	no./100 person-yr at risk	
HPV type							
Any type	36	4612.6	0.80	89	4538.6	2.00	60.2 (40.8 to 73.8)
Type 6, 11, 16, or 18†	27	4625.7	0.58	77	4556.5	1.69	65.5 (45.8 to 78.6)
Type 6	21	4635.8	0.45	51	4576.0	1.11	59.4 (31.2 to 76.8)
Type 11	6	4663.7	0.13	25	4606.6	0.54	76.3 (40.8 to 92.0)
Type 16	3	4663.1	0.06	10	4621.9	0.22	70.3 (-15.5 to 94.7)
Type 18	2	4670.0	0.04	3	4627.9	0.06	33.9 (-476.7 to 94.5)
Sexual orientation‡							
Heterosexual males	21	4153.9	0.51	57	4087.5	1.39	63.7 (39.3 to 79.1)
Males who had sex with male partners	6	471.8	1.27	20	469.0	4.26	70.2 (23.0 to 90.2)
Lesion type							
Condyloma acuminatum§	24	4635.4	0.52	72	4558.8	1.58	67.2 (47.3 to 80.3)
All PIN lesions	6	4658.7	0.13	5	4628.2	0.11	-19.2 (-393.8 to 69.7)
PIN grade 1	3	4666.1	0.06	4	4629.7	0.09	25.6 (-339.9 to 89.1)
PIN grade 2 or 3	3	4663.1	0.06	2	4628.6	0.04	-48.9 (-1682.6 to 82.9)
Penile, perianal, or perineal cancer	0	4670.6	0.00	0	4630.5	0.00	—

Figure 108. Efficacité vaccinale de Gardasil® sur les lésions génitales externes dans la cohorte ITT

En ce qui concerne les types HPV vaccinaux l'efficacité vaccinale est de 65,5% (45,8-78,6 ; IC à 95%). La diminution de ces lésions est significative en ce qui concerne les types 6 et 11 avec une VE de 59,4% (31,2-76,8 ; IC à 95%) et 76,3% (40,8-92,0 ; IC à 95%). En ce qui concerne la localisation de ces lésions, il s'agit principalement de verrues génitales externes (dont les HPV 6 et 11 sont responsables) avec 24 cas dans le groupe vacciné contre 72 dans le groupe placebo, la VE calculée étant de 67,2% (47,3-80,3 ; IC à 95%). L'efficacité vaccinale n'a pas été observée dans cette étude en ce qui concerne les PIN et les cancers. [52]

Gardasil® réduit de façon significative l'incidence de lésions persistantes associées aux HPV 6, 11, 16 et 18, avec une VE de 47,8% (16,0-57,6 ; IC à 95%), mais également pour chaque type d'HPV vaccinal considéré individuellement : de 44,7% (24,1-60,1 ; IC à 95%) pour HPV 6 à 59,4% (25,7-78,8 ; IC à 95%) pour HPV 11. (Figure 109)

Variable	Quadrivalent HPV Vaccine (N=1817)				Placebo (N=1815)				Observed Efficacy % (95% CI)
	No. of Subjects	Cases	Person-Yr at Risk	Rate	No. of Subjects	Cases	Person-Yr at Risk	Rate	
		no.		no./100 person-yr at risk		no.		no./100 person-yr at risk	
Persistent infection†									
HPV type									
Type 6, 11, 16, or 18	1817	148	4094.3	3.61	1815	273	3942.6	6.92	47.8 (36.0 to 57.6)
Type 6	1817	63	4213.8	1.50	1815	112	4139.4	2.71	44.7 (24.1 to 60.1)
Type 11	1817	16	4284.6	0.37	1815	39	4238.7	0.92	59.4 (25.7 to 78.8)
Type 16	1817	71	4199.5	1.69	1815	131	4112.7	3.19	46.9 (28.6 to 60.8)
Type 18	1817	25	4267.0	0.59	1815	56	4210.1	1.33	56.0 (28.2 to 73.7)
Sexual orientation									
Heterosexual males	1542	96	3723.7	2.58	1541	187	3596.8	5.20	50.4 (36.2 to 61.6)
Males who had sex with male partners	275	52	370.6	14.03	274	86	345.8	24.87	43.6 (19.5 to 60.8)

Figure 109. Efficacité de Gardasil® sur la persistance des lésions associées à HPV 6/11/16/18 dans la cohorte PPE

b. DANS LA COHORTE PPE

6 cas de lésions externes génitales liées à tout type d'HPV ont été rapportées dans la population Gardasil® contre 36 cas dans la population placebo, d'où une efficacité vaccinale calculée de 83,8% (61,2-94,4 ; IC à 95%), chez les hommes hétérosexuels la VE est de 92,4% (69,6-99,1 ; IC à 95%) mais n'est pas significative chez les hommes homosexuels. (Figure 110)

Variable	Quadrivalent HPV Vaccine				Placebo				Observed Efficacy	
	No. of Subjects	Cases of EGL	Person-Yr at Risk	Rate	No. of Subjects	Cases of EGL	Person-Yr at Risk	Rate	% (95% CI)	P Value†
		no.		no./100 person-yr at risk		no.		no./100 person-yr at risk		
HPV type										
Any type‡	1275	6	3172.9	0.20	1270	36	3081.1	1.20	83.8 (61.2 to 94.4)	
Type 6, 11, 16, or 18§	1397	3	2830.9	0.11	1408	31	2812.2	1.10	90.4 (69.2 to 98.1)	<0.001
Type 6	1245	3	2562.3	0.12	1244	19	2553.8	0.74	84.3 (46.5 to 97.0)	
Type 11	1245	1	2563.7	0.04	1244	11	2552.6	0.43	90.9 (37.7 to 99.8)	
Type 16	1295	0	2644.0	0.00	1271	2	2586.2	0.08	100 (-420.8 to 100)	
Type 18	1335	0	2723.3	0.00	1354	1	2726.6	0.04	100 (-380.4 to 100)	
Sexual orientation										
Heterosexual males	1200	2	2594.1	0.08	1198	26	2563.3	1.01	92.4 (69.6 to 99.1)	
Males who had sex with male partners	197	1	236.8	0.42	210	5	248.9	2.01	79.0 (-87.9 to 99.6)	
Lesion type										
Condyloma acuminatum	1397	3	2830.9	0.11	1408	28	2813.9	1.00	89.4 (65.5 to 97.9)	
All PIN lesions	1397	0	2833.3	0.00	1408	3	2824.5	0.11	100 (-141.2 to 100)	
PIN grade 1	1397	0	2833.3	0.00	1408	2	2826.0	0.07	100 (-431.1 to 100)	
PIN grade 2 or 3	1397	0	2833.3	0.00	1408	1	2824.7	0.04	100 (-3788.2 to 100)	
Penile, perianal, or perineal cancer	1397	0	2833.3	0.00	1408	0	2826.2	0.00	—	

Figure 110. Efficacité vaccinale de Gardasil® sur les lésions génitales externes dans la cohorte PPE

En ce qui concerne les types HPV vaccinaux, l'efficacité vaccinale est de 90,4% (69,2-98,1 ; IC à 95%). La diminution de ces lésions est significative en ce qui concerne les types 6 et 11 avec une VE de 84,3% (46,5-97,0 ; IC à 95%) et 90,9% (37,7-99,8 ; IC à 95%). En ce qui concerne la localisation de ces lésions, il s'agit principalement de verrues génitales externes avec 3 cas dans le groupe vacciné contre 28 dans le groupe placebo, la VE calculée étant de 89,4% (65,5-97,9 ; IC à 95%). L'efficacité vaccinale n'a pas été observée dans cette étude en ce qui concerne les PIN et les cancers. [52]

Gardasil® réduit de façon significative la persistance des lésions associées aux types HPV vaccinaux, avec une VE de 85,6% (73,4-92,9 ; IC à 95%) avec pour chaque type HPV considéré individuellement une VE allant de 78,7% (55,5-90,0 ; IC à 95%) pour HPV 16 jusqu'à 96% (75,6-99,9 ; IC à 95%) pour HPV 18.

c. SOUS-ÉTUDE DANS LA POPULATION HOMOSEXUELLE

Une sous-étude de l'étude P020 a été menée dans la population homosexuelle (602 sujets), plus à risque de développer des lésions anales précancéreuses et cancéreuses. Dans cette étude, les lésions intraépithéliales anales (AIN) de grade 2/3 ont été utilisées comme marqueurs substitutifs du cancer.

En ce qui concerne la cohorte PPE de cette sous-étude (402 sujets), l'efficacité vaccinale de Gardasil® contre les AIN liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 est de 77,5% (39,6-93,3 ; IC à 95%), avec 5 cas déclarés dans le groupe vacciné contre 24 dans le groupe placebo. La majorité des cas donnant un résultat PCR positif aux types 6 et/ou 16. Par rapport au stade la lésion AIN : dans le groupe vacciné 3 des 5 cas rapportés correspondent à une lésion de stade 2+ contre 13 sur les 24 rapportés dans le groupe placebo, ce qui correspond à une efficacité vaccinale calculée de 74,9% (8,8-95,4 ; IC à 95%). (Figure 111)

Endpoint	qHPV vaccine N=299		Placebo N=299		Observed efficacy %	95% CI
	n	Number of cases	n	Number of cases		
HPV 6/11/16/18 AIN	194	5	208	24	77.5	39.6, 93.3
<i>By HPV type</i>						
HPV 6	141	3	144	10	67.5	-26.4, 94.2
HPV 11	141	0	144	6	100	9.3, 100
HPV 16	167	2	170	6	65.5	-92.8, 96.6
HPV 18	173	0	193	4	100	-70.0, 100
<i>By lesion type</i>						
AIN 1	194	4	208	16	73.0	16.3, 93.4
Condyloma acuminatum	194	0	208	6	100	8.2, 100
Non-acuminatum	194	4	208	11	60.4	-33.5, 90.8
AIN 2 or worse	194	3	208	13	74.9	8.8, 95.4
AIN 2	194	2	208	9	75.8	-16.9, 97.5
AIN 3	194	2	208	6	63.7	-103.0, 96.4
Anal cancer	194	0	208	0	NA	NA

Figure 111. Efficacité vaccinale sur les lésions AIN dans la cohorte PPE

Gardasil® a également démontré son efficacité contre la persistance des infections anales avec une VE de 94,9% (80,4-99,4 ; IC à 95%) et jusqu'à 100% (51,5-100 ; IC à 95%) en ce qui concerne le type HPV 18. (Figure 112)

Endpoint	qHPV vaccine N=299		Placebo N=299		Observed efficacy %	95% CI
	n	Number of cases	n	Number of cases		
HPV 6/11/16/18 anal persistent infection	193	2	208	39	94.9	80.4, 99.4
<i>By HPV type</i>						
HPV 6	140	1	144	13	92.1	47.2, 99.8
HPV 11	140	0	144	5	100	-15.5, 100
HPV 16	166	1	170	16	93.8	60.0, 99.9
HPV 18	172	0	193	10	100	51.5, 100

Figure 112. Efficacité vaccinale sur la persistance des lésions dans la cohorte PPE

En ce qui concerne la cohorte ITT (551 sujets), l'efficacité vaccinale de Gardasil® contre les AIN liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 est de 50,3% (25,7-67,2 ; IC à 95%), avec 38 cas déclarés dans le groupe vacciné contre 77 dans le groupe placebo. La

majorité des cas étant lié, dans les deux groupes aux types 6 et/ou 11. Par rapport au stade de la lésion AIN : dans le groupe vacciné 18 des 38 cas rapportés correspondent à une lésion AIN 2+ contre 39 cas sur les 77 rapportés dans le groupe placebo, ce qui correspond à une efficacité vaccinale calculée de 54,2% (18,0-75,3 ; IC à 95%). (Figure 113)

Endpoint	qHPV vaccine N=299		Placebo N=299		Observed efficacy %	95% CI
	n	Number of cases	n	Number of cases		
HPV 6/11/16/18 AIN	275	38	276	77	50.3	25.7, 67.2
<i>By HPV type</i>						
HPV 6	275	18	276	47	61.7	(32.8, 79.1)
HPV 11	275	13	276	25	47.3	(-7.1, 75.2)
HPV 16	275	8	276	18	54.9	(-9.0, 83.0)
HPV 18	275	5	276	11	53.7	(-44.6, 87.4)
<i>By lesion type</i>						
AIN 1	275	31	276	62	49.6	(21.2, 68.4)
Condylooma acuminatum	275	13	276	31	57.2	(15.9, 79.5)
Non-acuminate	275	27	276	48	43.3	(7.3, 66.0)
AIN 2 or worse	275	18	276	39	54.2	(18.0, 75.3)
AIN 2	275	11	276	29	61.9	(21.4, 82.8)
AIN 3	275	10	276	19	46.8	(-20.2, 77.9)
Anal cancer	275	0	276	0	NA	NA

Figure 113. Efficacité vaccinale sur les lésions AIN dans la cohorte ITT

3.3.1.1.2. TOLÉRANCE

Environ 69% des sujets vaccinés et 64% des sujets ayant reçu le placebo ont déclaré au moins un événement indésirable dont 64% et 58% respectivement causés par le vaccin. La majorité de ces événements est lié au site d'injection et ont été plus fréquents dans le groupe vacciné par Gardasil® (60,1% vs 53,6%). Les principaux effets secondaires rapportés étaient : douleur au point d'injection et fièvre.

Le nombre d'effets indésirables systémiques était similaire dans les deux groupes, environ 14%. Aucun événement indésirable grave lié à la vaccination n'a été répertorié. (Figure 114)

Adverse Event	Quadrivalent HPV Vaccine	Placebo	Difference in Risk (95% CI)	P Value†
	no. (%)	no. (%)		
No. of subjects	2020	2029		
No. of subjects with follow-up data	1945	1950		
Subjects with events during entire study period				
No event	599 (30.8)	698 (35.8)		
One or more events	1346 (69.2)	1252 (64.2)	5.0 (2.0 to 8.0)	<0.001
Injection site	1169 (60.1)	1047 (53.7)	6.4 (3.3 to 9.5)	<0.001
Systemic	616 (31.7)	622 (31.9)	-0.2 (-3.2 to 2.7)	0.88
Vaccine-related events‡	1242 (63.9)	1134 (58.2)	5.7 (2.6 to 8.8)	<0.001
Injection site	1169 (60.1)	1046 (53.6)	6.5 (3.3 to 9.6)	<0.001
Systemic	274 (14.1)	284 (14.6)	-0.5 (-2.7 to 1.7)	0.67
Serious events§	8 (0.4)	11 (0.6)	-0.2 (-0.7 to 0.3)	0.49
Serious vaccine-related events‡§	0	0	0.0 (-0.2 to 0.2)	1.00
Death	3 (0.2)	10 (0.5)	-0.4 (-0.8 to 0.01)	0.052
Subjects with adverse events in first 15 days after injection				
No event	600 (30.8)	706 (36.2)		
One or more events	1345 (69.2)	1244 (63.8)	5.4 (2.4 to 8.3)	<0.001
Injection site	1169 (60.1)	1047 (53.7)	6.4 (3.3 to 9.5)	<0.001
Systemic	615 (31.6)	613 (31.4)	0.2 (-2.7 to 3.1)	0.90
Vaccine-related events‡	1242 (63.9)	1134 (58.2)	5.7 (2.6 to 8.8)	<0.001
Injection site	1169 (60.1)	1046 (53.6)	6.5 (3.3 to 9.6)	<0.001
Systemic	274 (14.1)	284 (14.6)	-0.5 (-2.7 to 1.7)	0.67
Serious events§	5 (0.3)	1 (0.1)	0.2 (-0.1 to 0.6)	0.10
Serious vaccine-related events‡§	0	0	0 (-0.2 to 0.2)	1.00
Death	0	0	0 (-0.2 to 0.2)	1.00

Figure 114. Résumé des effets indésirables observés

3.3.1.1.2. CHEZ LES 10-15 ANS

L'efficacité a été démontrée dans cette population par non-infériorité de la réponse immunitaire chez les jeunes garçons par rapport aux femmes de 16 à 23 ans (les études d'efficacité n'étant éthiquement pas faisables dans cette tranche d'âge). Il s'agit de la même étude (P016) que celle menée chez les jeunes filles du même âge. Elle regroupe 510 garçons âgés de 10 à 15 ans et 513 femmes de 16 à 23 ans, la cohorte est une cohorte PPI. (Figure 115) [53]

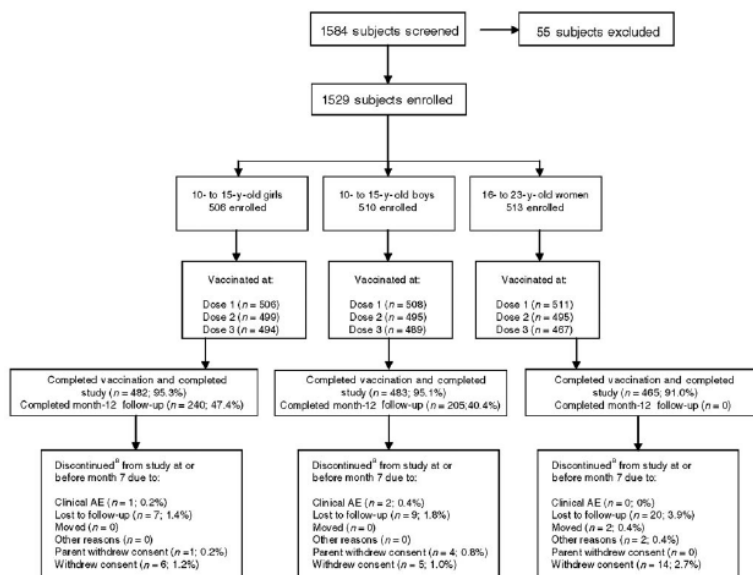


Figure 115. Population de l'étude P016

Au mois 7, le taux de séroconversion était supérieur à 99% pour les quatre souches HPV contenues dans Gardasil® et ce dans les deux populations.

Le premier critère a été de démontrer la non-infériorité des taux de MGT au mois 7 chez les garçons par rapport aux jeunes femmes, pour les quatre souches vaccinales. (Figure 116)

Assay (cLIA)	Girls		Boys		Women		GMT Ratio (95% CI)	
	n	GMT ^a (mMU/mL)	n	GMT ^a (mMU/mL)	n	GMT ^a (mMU/mL)	Girls/Women	Boys/Women
Anti-HPV 6	423	959	428	1042	320	575	1.67 ^b (1.46–1.91)	1.81 ^b (1.58–2.08)
Anti-HPV 11	423	1220	428	1318	320	706	1.73 ^b (1.50–2.00)	1.87 ^b (1.60–2.17)
Anti-HPV 16	424	4697	427	5638	306	2548	1.84 ^b (1.54–2.20)	2.21 ^b (1.84–2.66)
Anti-HPV 18	426	916	429	1212	340	453	2.02 ^b (1.71–2.39)	2.68 ^b (2.24–3.19)

Figure 116. Non-infériorité à M7 des MGT dans la cohorte PPI

La limite inférieure de chacun des intervalles de confiance à 95% étant >0,5 au mois 7, la non-infériorité des taux en anticorps anti-HPV pour les quatre souches vaccinales est démontrée chez les garçons âgés de 10 à 15 ans par rapport aux femmes de 16 à 23 ans. [53]

Le second critère d'immunogénicité est la non-infériorité des taux de séroconversion au mois 7, pour les 4 souches vaccinales. (Figure 117)

Assay (cLIA)	Girls		Boys		Women		Difference ^b Girls-Women (95% CI)	Difference ^b Boys-Women (95% CI)
	n	Seropositive, % ^a	n	Seropositive, % ^a	n	Seropositive, % ^a		
Anti-HPV 6	423	100	428	100	320	100	0.0 (-0.9 to 1.3) ^c	0.0 (-1.0 to 1.3) ^c
Anti-HPV 11	423	100	428	100	320	100	0.0 (-0.9 to 1.3) ^c	0.0 (-1.0 to 1.3) ^c
Anti-HPV 16	424	100	427	100	306	100	0.0 (-0.9 to 1.3) ^c	0.0 (-1.0 to 1.4) ^c
Anti-HPV 18	426	100	429	99.7	340	99.1	0.8 (-0.2 to 2.5) ^c	0.6 (-0.6 to 2.4) ^c

Figure 117. Non-infériorité à M7 des taux de séroconversion dans la cohorte PPI

La limite inférieure de chacun des intervalles de confiance à 95% étant >-5% au mois 7, la non-infériorité du taux de séroconversion pour les quatre souches vaccinales est démontrée chez les garçons âgés de 10 à 15 ans par rapport aux femmes de 16 à 23 ans. [53]

La tolérance des jeunes garçons vis-à-vis du vaccin quadrivalent est bonne. 74,0% des garçons ont déclaré au moins un effet indésirable lié au site d'injection contre 87,5% des femmes, parmi les plus fréquemment cités on retrouve maux de tête et fièvre. 27,2% des garçons ont déclaré au moins un effet indésirable systémique contre 32,2% des femmes. (Figure 118)

	Postdose 1			Postdose 2			Postdose 3			Across All Vaccinations															
	Girls		Boys		Women		Girls		Boys		Women		Girls		Boys		Women								
	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a							
Participants with follow-up	501		500		497		498		495		482		490		486		464		501		500		497		
Participants with																									
Vaccine-related AEs	330	65.9	310	62.0	355	71.4	314	63.1	232	46.9	321	66.6	308	62.9	218	44.9	310	66.8	423	84.4	396	79.2	444	89.3	
Vaccine-related injection-site AEs	312	62.3	276	55.2	335	67.4	292	58.6	222	44.8	303	62.9	292	59.6	198	40.7	305	65.2	405	80.8	370	74.0	435	87.5	
Vaccine-related systemic AEs	88	17.6	78	15.6	104	20.9	60	12.0	38	7.7	61	12.7	55	11.2	50	10.3	48	10.3	154	30.7	136	27.2	160	32.2	
Serious AEs ^b	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.2	1	0.2	0	0.0	

Figure 118. Effets indésirables relatés en fonction du nombre de doses administrées

Un décès a été constaté chez les jeunes garçons, cependant le lien avec la vaccination anti-HPV n'a pas été établi.

3.3.1.2. GARDASIL 9®

Lors des études pour le vaccin Gardasil®, il a été démontré que ce dernier était efficace dans la prévention du cancer anal et des lésions anales précancéreuses induits par HPV 6, 11, 16 et 18. De ces résultats, la vaccination des hommes a été largement promue dans de nombreux pays tels que les Etats-Unis, le Canada, l'Autriche et l'Australie.

En France, Gardasil® a vu son AMM s'étendre à cette indication chez les garçons, dès l'âge de 9 ans, depuis 2014. Il est donc normal de s'attendre à une efficacité au moins comparable avec Gardasil 9® dans cette population.

3.3.1.2.1. CHEZ LES 16-26 ANS

3.3.1.2.1.1. IMMUNOGÉNÉICITÉ ET EFFICACITÉ

L'étude V503-003 a été menée chez des hommes âgés de 16 à 26 ans, afin d'évaluer l'immunogénéicité du vaccin nonavalent comparativement à une cohorte féminine du même âge. Chacun des sujets a reçu trois doses de Gardasil 9® (M0, M2 et M6). (Figure 119)

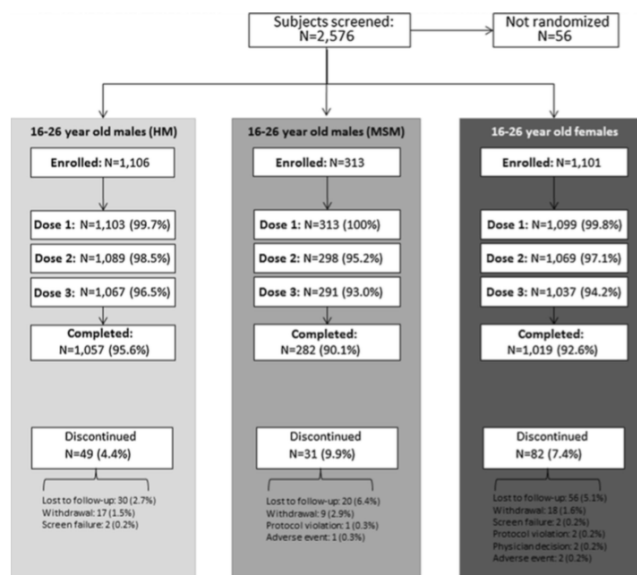


Figure 119. Population de l'étude V503-003 (Castellsagué et al. 2015)

Dans cette étude, 1106 hommes hétérosexuels ont été recrutés ainsi que 1101 femmes. 313 hommes homosexuels ont été rajoutés à l'étude.

Pour ces derniers, les données d'immunogénéicité ont été analysées séparément du fait d'une réponse immunitaire démontrée inférieure à celle des hommes hétérosexuels, comme cela a été observé dans de précédentes études pour Gardasil®.

Les critères d'immunogénéicité ont été validés sur la cohorte *PPI*, chaque type d'HPV vaccinal ayant été analysé séparément.

Pour cela, chaque participant se devait d'être séronégatif pour le type d'HPV analysé au jour 1, sauf en ce qui concerne HPV-6 et HPV-11 pour lesquels une séronégativité pour les deux types est requise du fait d'une protection croisée entre ces deux souches.

Le critère principal d'immunogénéicité retenu pour cette étude est la non-infériorité de la réponse immunitaire au vaccin nonavalent chez les hommes hétérosexuels par rapport aux femmes de 16 à 26 ans par comparaison des taux de MGT au mois 7 pour HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 (résultats donnés par la méthode cLIA). Une fois validée, cette non-infériorité permettra d'extrapoler les données d'efficacité obtenues chez les jeunes femmes de 16 à 26 ans aux hommes du même âge.

Les critères secondaires d'immunogénéicité incluent la non-infériorité des taux de séroconversion au mois 7 pour HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 (résultats donnés

par la méthode cLIA) chez les hommes hétérosexuels par rapport aux femmes de 16 à 26 ans ; ainsi que l'évaluation de la réponse anticorps envers les neuf types vaccinaux chez les sujets homosexuels. [54]

a. CHEZ LES HOMMES HÉTÉROSEXUELS

Dans le tableau (Figure 120) regroupant les différents résultats des réponses anticorps pour chacun des neuf types HPV concernés, on observe que, numériquement, les résultats dans la cohorte *HM* (*Heterosexual Men*) sont supérieurs à ceux de la cohorte des femmes.

Per-protocol summary of month 7 anti-HPV geometric mean titers

Assay	HM (N= 1103)			MSM (N= 313)			Women (N= 1099)		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
Anti-HPV 6	847	782.0	(738.0, 828.7)	164	568.9	(498.7, 649.0)	708	703.9	(660.6, 749.9)
Anti-HPV 11	851	616.7	(582.4, 653.0)	165	437.7	(384.4, 498.5)	712	564.9	(530.6, 601.3)
Anti-HPV 16	899	3346.0	(3158.9, 3544.1)	212	2294.0	(2037.8, 2582.5)	781	2788.3	(2621.4, 2965.8)
Anti-HPV 18	906	808.2	(754.9, 865.4)	220	608.1	(529.4, 698.5)	831	679.8	(633.1, 730.1)
Anti-HPV 31	908	708.5	(662.7, 757.6)	227	420.7	(368.0, 480.9)	826	570.1	(531.5, 611.5)
Anti-HPV 33	901	384.8	(362.5, 408.4)	230	252.3	(224.2, 283.8)	853	322.0	(302.9, 342.3)
Anti-HPV 45	909	235.6	(219.0, 253.6)	232	157.5	(136.2, 182.2)	871	185.7	(172.3, 200.2)
Anti-HPV 52	907	386.8	(363.4, 411.6)	232	233.1	(206.0, 263.7)	849	335.2	(314.3, 357.6)
Anti-HPV 58	897	509.8	(479.9, 541.6)	223	319.8	(283.2, 361.0)	839	409.3	(384.5, 435.7)

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination.

n = Number of individuals contributing to the analysis.

GMT = Geometric mean titer; mMU = milli-Merck units; CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; HM = heterosexual men; MSM = men having sex with men.

Figure 120. Taux de MGT à M7 pour chacun des types HPV contenu dans Gardasil 9® dans la population globale de l'étude V503-003

Au mois sept, on observe une séroconversion supérieure à 99% pour chacun des neuf types d'HPV et chez tous les participants. (Figure 121)

Per-protocol summary of month 7 anti-HPV seroconversion.

Assay	HM (N= 1103)			MSM (N= 313)			Women (N= 1099)		
	n	Seroconversion (%)	95% CI	n	Seroconversion (%)	95% CI	n	Seroconversion (%)	95% CI
Anti-HPV 6	847	99.6	(99.0, 99.9)	164	99.4	(96.6, 100)	708	99.6	(98.8, 99.9)
Anti-HPV 11	851	100	(99.6, 100)	165	100	(97.8, 100)	712	99.9	(99.2, 100)
Anti-HPV 16	899	100	(99.6, 100)	212	100	(98.3, 100)	781	99.9	(99.3, 100)
Anti-HPV 18	906	99.9	(99.4, 100)	220	99.5	(97.5, 100)	831	99.8	(99.1, 100)
Anti-HPV 31	908	100	(99.6, 100)	227	100	(98.4, 100)	826	100	(99.6, 100)
Anti-HPV 33	901	100	(99.6, 100)	230	100	(98.4, 100)	853	99.9	(99.3, 100)
Anti-HPV 45	909	99.8	(99.2, 100)	232	100	(98.4, 100)	871	99.5	(98.8, 99.9)
Anti-HPV 52	907	100	(99.6, 100)	232	100	(98.4, 100)	849	99.8	(99.2, 100)
Anti-HPV 58	897	100	(99.6, 100)	223	100	(98.4, 100)	839	99.8	(99.1, 100)

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination.

n = Number of individuals contributing to the analysis.

CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; HM = heterosexual men; MSM = men having sex with men.

Figure 121. Taux de séroconversion à M7 envers chacun des types HPV contenu dans Gardasil 9® dans la population globale de l'étude V503-003

La non-infériorité de la réponse immunitaire chez l'homme par rapport à chez la femme est démontrée par le calcul des ratios de MGT (MGT (HM) / MGT (femmes)) pour chacun des types HPV vaccinaux et par la différences des séroconversions (S% (HM) – S% (femmes)) au mois 7. (Figures 122 et 123).

Per-protocol analyses of non-inferiority seroconversion rates (B) at month 7.

Assay	HM (N= 1103)		Women (N= 1099)		HM/women	
	n	Seroconversion (%)	n	Seroconversion (%)	Difference	95% CI*
Anti-HPV 6	847	99.6	708	99.6	0.1	(-0.7, 0.9)
Anti-HPV 11	851	100	712	99.9	0.1	(-0.3, 0.8)
Anti-HPV 16	899	100	781	99.9	0.1	(-0.3, 0.7)
Anti-HPV 18	906	99.9	831	99.8	0.1	(-0.4, 0.8)
Anti-HPV 31	908	100	826	100	0.0	(-0.4, 0.5)
Anti-HPV 33	901	100	853	99.9	0.1	(-0.3, 0.7)
Anti-HPV 45	909	99.8	871	99.5	0.2	(-0.4, 1.0)
Anti-HPV 52	907	100	849	99.8	0.2	(-0.2, 0.9)
Anti-HPV 58	897	100	839	99.8	0.2	(-0.2, 0.9)

* The p-value for non-inferiority was <0.001 for all comparisons.
 N= Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination.
 n= Number of individuals contributing to the analysis.
 CI= Confidence interval; HPV= Human papillomavirus; HM= heterosexual men.

Figure 123. Non-infériorité de la réponse immunitaire en terme de séroconversion chez les hommes comparativement aux femmes pour Gardasil 9®

Per-protocol analyses of non-inferiority of GMTs at month 7.

Assay	HM (N= 1103)		Women (N= 1099)		HM/women	
	n	GMT (mMU/mL)	n	GMT (mMU/mL)	GMT ratio	95% CI*
Anti-HPV 6	847	782.0	708	703.9	1.11	(1.02, 1.21)
Anti-HPV 11	851	616.7	712	564.9	1.09	(1.00, 1.19)
Anti-HPV 16	899	3346.0	781	2788.3	1.20	(1.10, 1.30)
Anti-HPV 18	906	808.2	831	679.8	1.19	(1.08, 1.31)
Anti-HPV 31	908	708.5	826	570.1	1.24	(1.13, 1.37)
Anti-HPV 33	901	384.8	853	322.0	1.19	(1.10, 1.30)
Anti-HPV 45	909	235.6	871	185.7	1.27	(1.14, 1.41)
Anti-HPV 52	907	386.8	849	335.2	1.15	(1.05, 1.26)
Anti-HPV 58	897	509.8	839	409.3	1.25	(1.14, 1.36)

* The p-value for non-inferiority was <0.001 for all comparisons.
 N= Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination.
 n= Number of individuals contributing to the analysis.
 GMT= Geometric mean titer; mMU= milli-Merck units; CI= Confidence interval; HPV= Human papillomavirus; HM= heterosexual men; MSM= men having sex with men.

Figure 122. Non-infériorité de la réponse immunitaire en terme de MGT chez les hommes comparativement aux femmes pour Gardasil 9®

Pour valider la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les hommes hétérosexuels par rapport aux femmes, tous âgés de 16 à 26 ans, plusieurs critères statistiques sont requis :

- la valeur inférieure de l'IC à 95% des ratios de MGT doit être supérieure à 0,67, ce qui est le cas pour chacun des neuf types d'HPV.
- la valeur inférieure de l'IC à 95% des différences de séroconversions doit être supérieure à -5%, ce qui est le cas pour chacun des neuf types d'HPV.

La réponse anticorps au vaccin Gardasil 9® chez les hommes hétérosexuels est non-inférieure à celle obtenue chez les femmes du même âge.

L'extrapolation des résultats d'efficacité du vaccin nonavalent obtenue dans la cohorte féminine est donc possible aux hommes de 16 à 26 ans.[54]

b. CHEZ LES HOMMES HOMOSEXUELS

Dans la cohorte *MSM (Men having Sex with Men)*, les ratios de MGT ont été calculés afin de comparer les résultats de ce groupe par rapport aux deux autres cohortes hétérosexuelles. (Figures 124 et 125)

Statistical comparison of GMTs between MSM and HM at month 7.

Assay	MSM (N = 313)		HM (N = 1103)		MSM/HM	
	n	GMT (mMU/mL)	n	GMT (mMU/mL)	GMT Ratio	95% CI
Anti-HPV 6	164	568.9	847	782.0	0.73	(0.63, 0.84)
Anti-HPV 11	165	437.7	851	616.7	0.71	(0.61, 0.82)
Anti-HPV 16	212	2294.0	899	3346.0	0.69	(0.60, 0.78)
Anti-HPV 18	220	608.1	906	808.2	0.75	(0.64, 0.88)
Anti-HPV 31	227	420.7	908	708.5	0.59	(0.51, 0.69)
Anti-HPV 33	230	252.3	901	384.8	0.66	(0.57, 0.75)
Anti-HPV 45	232	157.5	909	235.6	0.67	(0.57, 0.79)
Anti-HPV 52	232	233.1	907	386.8	0.60	(0.52, 0.69)
Anti-HPV 58	223	319.8	897	509.8	0.63	(0.55, 0.72)

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination.

n = Number of individuals contributing to the analysis.

GMT = Geometric mean titer; mMU = milli-Merck units; CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; HM = heterosexual men; MSM = men having sex with men.

Figure 125. Comparaison de la réponse immunitaire en terme de MGT chez les hommes MSM comparativement aux femmes pour Gardasil 9®

Statistical comparison of GMTs between MSM and HM at month 7.

Assay	MSM (N = 313)		HM (N = 1103)		MSM/HM	
	n	GMT (mMU/mL)	n	GMT (mMU/mL)	GMT Ratio	95% CI
Anti-HPV 6	164	568.9	847	782.0	0.73	(0.63, 0.84)
Anti-HPV 11	165	437.7	851	616.7	0.71	(0.61, 0.82)
Anti-HPV 16	212	2294.0	899	3346.0	0.69	(0.60, 0.78)
Anti-HPV 18	220	608.1	906	808.2	0.75	(0.64, 0.88)
Anti-HPV 31	227	420.7	908	708.5	0.59	(0.51, 0.69)
Anti-HPV 33	230	252.3	901	384.8	0.66	(0.57, 0.75)
Anti-HPV 45	232	157.5	909	235.6	0.67	(0.57, 0.79)
Anti-HPV 52	232	233.1	907	386.8	0.60	(0.52, 0.69)
Anti-HPV 58	223	319.8	897	509.8	0.63	(0.55, 0.72)

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination.

n = Number of individuals contributing to the analysis.

GMT = Geometric mean titer; mMU = milli-Merck units; CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; HM = heterosexual men; MSM = men having sex with men.

Figure 124. Comparaison de la réponse immunitaire en terme de MGT chez les hommes MSM comparativement aux hommes HM pour Gardasil 9®

Les titres en anticorps au mois 7 dans la population homosexuelle sont numériquement inférieurs à ceux obtenus chez les hommes et femmes hétérosexuels. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus pour les études de Gardasil® sans en connaître la cause.

Les taux de séroconversion sont eux supérieurs à 99% pour chacun des neuf types vaccinaux dans cette population.

La limite inférieure des IC à 95% des ratios de MGT doit être supérieure à 0,50 pour chacun des neuf types vaccinaux, ce qui permet d'exclure une diminution d'au moins un facteur deux entre les taux de MGT des groupes homosexuels et hétérosexuels.

Les résultats d'immunogénicité dans la population homosexuelle ne semblent pas montrer de différence majeure dans la réponse anticorps pouvant induire une différence dans les critères d'efficacité chez l'homme, comme cela a été démontré précédemment pour Gardasil®. [54]

3.3.1.2.1.2. TOLÉRANCE

L'administration de Gardasil 9® semble avoir été plutôt bien tolérée chez les hommes. Les résultats correspondent à ceux obtenus précédemment chez les jeunes femmes de 16-26 ans.

a. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION

67,6% des sujets masculins vaccinés par Gardasil 9® ont déclaré un effet indésirable lié au site d'injection. (Figure 126)

A. Adverse events		
	Men (N=1394)	
	Count	(%)
With one or more adverse events	1062	(76.2)
Injection-site event ¹	942	(67.6)
Pain ²	884	(63.4)
Mild	692	(49.6)
Moderate	184	(13.2)
Severe	8	(0.6)
Unknown	0	(0.0)
Swelling	282	(20.2)
Mild (0 to ≤2.5 cm)	233	(16.7)
Moderate (>2.5 cm to ≤5.0 cm)	34	(2.4)
Severe (>5.0 cm)	15	(1.1)
Erythema	288	(20.7)
Mild (0 to ≤2.5 cm)	253	(18.1)
Moderate (>2.5 cm to ≤5.0 cm)	29	(2.1)
Severe (> 5 cm)	6	(0.4)
Unknown	0	(0.0)
Pruritus ³	14	(1.0)
Mild	13	(0.9)
Moderate	1	(0.1)
Severe	0	(0.0)

Figure 126. Effets indésirables liés au site d'injection

Les effets secondaires les plus fréquemment cités dans le groupe Gardasil 9® étant :

- Douleur (76,2%)
- Œdème (20,2%)
- Erythème (20,7%)
- Prurit (1%)

Il est à noter que la majorité des effets indésirables étaient d'intensité modérée. [54]

b. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES

37,1% des hommes ont déclaré un effet indésirable systémique. (Figure 127)

	Men (N=1394)	
	Count	(%)
Systemic event ¹	517	(37.1)
Vaccine-related systemic event	223	(16.0)
Headache	102	(7.3)
Pyrexia	33	(2.4)
Nausea	14	(1.0)

Figure 127. Effets indésirables systémiques [53]

Les effets les plus fréquemment cités étant :

- Maux de tête
- Fièvre
- Nausées

Ces effets ont été relatés dans les 15 jours qui ont suivi la vaccination. [53]

c. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES

Moins de 0,1% des sujets participants à l'étude ont dû stopper le processus de vaccination en lien avec la survenue d'un effet indésirable grave. (Figure 128)

Serious event	23	(1.6)
Vaccine-related event	0	(0.0)
Death	0	(0.0)
Discontinuation because of an adverse event	2	(0.1)
Because of a vaccine-related event	2	(0.1)
Because of a serious event	0	(0.0)

Figure 128. Effets indésirables graves

3.3.1.2.2. CHEZ LES 9-15 ANS

Il s'agit de la même étude que celle menée chez les jeunes filles de 9-15 ans (étude V503-002). C'est une étude visant à démontrée la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les jeunes garçons de 9 à 15 ans par rapport aux jeunes femmes de 16 à 26 ans, menée sur cohorte *PPI*. (Figure 129)

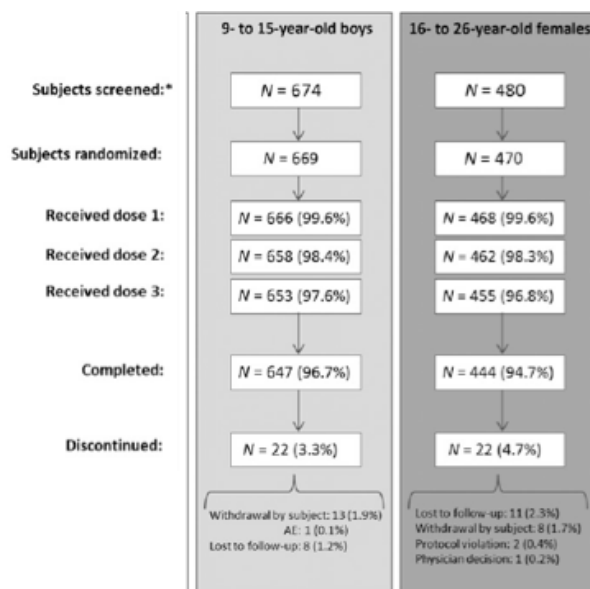


Figure 129. Protocole de l'étude V503-002

3.3.1.2.2.1. IMMUNOGÉNÉCITÉ

Les MGT induites par la vaccination suivent chez les 9-15 ans, le même profil cinétique que chez les 16-26 ans. À savoir, un pic d'anticorps atteint à M7, puis une diminution progressive jusque M24 pour ensuite former un plateau jusqu'au mois 36.

La séroconversion demeure supérieure à 90% chez tous les sujets jusqu'au mois 36, vis à vis des neuf souches HPV vaccinales. [43]

Le premier critère d'immunogénéicité retenu pour cette étude est la non-infériorité de la réponse immunitaire de Gardasil 9® chez les 9-15 ans par rapport aux femmes de 16 à 26 ans par comparaison des MGT au mois 7 pour les neuf souches HPV vaccinales. (Figure 130)

Assay (cLIA)	Girls (9–15 Years Old) (N = 646)		Boys (9–15 Years Old) (N = 666)		Young Women (16–26 Years Old) (N = 468)		GMT Ratio (95% CI) ^a	
	n	GMT, mMU/mL	n	GMT, mMU/mL	n	GMT, mMU/mL	Girls:Young Women	Boys:Young Women
Anti-HPV 6	517	1715.4	559	2084.7	328	900.8	1.90 (1.70–2.14)	2.31 (2.07–2.59)
Anti-HPV 11	517	1295.1	559	1487.1	332	706.6	1.83 (1.63–2.06)	2.10 (1.88–2.36)
Anti-HPV 16	529	6979.8	569	8628.9	329	3522.6	1.98 (1.77–2.22)	2.45 (2.19–2.74)
Anti-HPV 18	531	2153.7	567	2822.8	345	882.7	2.44 (2.13–2.80)	3.20 (2.80–3.65)
Anti-HPV 31	522	1891.6	564	2221.2	340	753.9	2.51 (2.21–2.85)	2.95 (2.60–3.34)
Anti-HPV 33	534	980.4	567	1198.7	354	466.8	2.10 (1.87–2.36)	2.57 (2.29–2.88)
Anti-HPV 45	534	714.4	570	907.0	368	272.2	2.62 (2.27–3.03)	3.33 (2.89–3.84)
Anti-HPV 52	533	932.9	568	1037.8	337	419.6	2.22 (1.97–2.51)	2.47 (2.19–2.79)
Anti-HPV 58	531	1286.7	566	1567.7	332	590.5	2.18 (1.93–2.45)	2.66 (2.37–2.98)

Figure 130. MGT à M7 pour les neuf souches vaccinales chez les 9-15 ans par comparaison aux 16-26 ans et calculs des ratios de non-infériorité dans la cohorte PPI

La limite inférieure de chacun des intervalles de confiance à 95% étant >0,67 au mois 7, la non-infériorité du taux en anticorps anti-HPV pour les neuf souches vaccinales est démontrée chez les garçons âgés de 9 à 15 ans par rapport aux femmes de 16 à 26 ans.[43]

Le second critère d'immunogénéicité est la non-infériorité des taux de séroconversion au mois 7, pour les 9 souches vaccinales. (Figure 131)

Assay (cLIA)	Girls (9–15 Years Old) (N = 646)		Boys (9–15 Years Old) (N = 666)		Young Women (16–26 Years Old) (N = 468)		Difference (95% CI) ^a	
	n	Seropositive, %	n	Seropositive, %	n	Seropositive, %	Girls–Young Women	Boys–Young Women
Anti-HPV 6	517	99.8	559	99.8	328	99.7	0.1 (–0.8, 1.5)	0.1 (–0.7, 1.5)
Anti-HPV 11	517	100.0	559	100.0	332	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)
Anti-HPV 16	529	100.0	569	100.0	329	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)
Anti-HPV 18	531	99.8	567	100.0	345	99.7	0.1 (–0.8, 1.5)	0.3 (–0.4, 1.6)
Anti-HPV 31	522	100.0	564	100.0	340	99.7	0.3 (–0.4, 1.7)	0.3 (–0.4, 1.7)
Anti-HPV 33	534	100.0	567	100.0	354	99.7	0.3 (–0.4, 1.6)	0.3 (–0.4, 1.6)
Anti-HPV 45	534	99.8	570	100.0	368	99.5	0.4 (–0.6, 1.8)	0.5 (–0.1, 2.0)
Anti-HPV 52	533	100.0	568	100.0	337	99.7	0.3 (–0.4, 1.7)	0.3 (–0.4, 1.7)
Anti-HPV 58	531	100.0	566	100.0	332	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)

Figure 131. Taux de séroconversion à M7 pour les neuf souches vaccinales chez les 9-15 ans par comparaison aux 16-26 ans et calcul des ratios de non-infériorité

La limite inférieure de chacun des intervalles de confiance à 95% étant >-5% au mois 7, la non-infériorité du taux de séroconversion pour les neuf souches vaccinales est démontrée chez les garçons âgés de 9 à 15 ans par rapport aux femmes de 16 à 26 ans. [43]

3.3.1.2.2.2. TOLÉRANCE

Dans l'ensemble, les garçons ont mieux toléré les trois doses de Gardasil 9® que l'ensemble des filles.

3.3.1.2.2.3. EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU SITE D'INJECTION

72,8% des garçons ont déclaré un effet indésirable au site d'injection, contre 85,4% des femmes de 16 à 26 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents étant :

- Douleurs (70,2% vs 83,9%)
- Œdème (26,0% vs 32,4%)
- Erythème (24,2% vs 28,3%)
- Prurit (0,9% vs 3,4%)

Ces effets ayant eu lieu dans les 5 jours qui ont suivis l'injection. [43]

3.3.1.2.2.4. EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES

41,8% des garçons de 9 à 15 ans ont déclaré un effet indésirable systémique dont 21,8%% liés au vaccin, contre 57,1% dont 26% liés au vaccin chez les femmes de 16-26 ans.

Les principaux effets indésirables cités sont :

- Maux de tête
- Fièvre
- Fatigue

Ces effets ayant été constatés dans les 15 jours suivant l'injection.[43]

3.3.1.2.2.5. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES

Un cas d'effet indésirable grave lié à la vaccination a été déclaré dans les deux groupes ; l'effet indésirable constaté chez les garçons ayant conduit à l'arrêt du protocole vaccinal (exacerbation d'un asthme bronchique le lendemain de la dose 1). [43]

3.3.1.2.2.6. CONCLUSION

Au cours de cette étude, la non-infériorité de la réponse immunitaire de cette population par rapport aux jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans a été vérifiée.

La réponse anticorps s'est même avérée numériquement meilleure chez les garçons de 9-15 ans que chez les femmes de 16-26 ans.

3.3.2. FAUT-IL VACCINER LES HOMMES ?

3.3.2.1. INTÉRÊTS DE LA VACCINATION

Il existe de solides arguments à promouvoir la vaccination chez les garçons. En vaccinant les garçons, on peut penser que l'on va diminuer la circulation du papillomavirus de manière plus efficace.

3.3.2.1.1. COUVERTURE VACCINALE

Bien que les campagnes de vaccination se soient principalement concentrées sur les femmes, la couverture vaccinale n'est pas aussi importante que celle attendue, et notamment en France avec, en 2013, à peine 30% (Données InVS 2013) des femmes correctement vaccinées au lieu des 80% espérés.

Certaines modélisations mathématiques considèrent que la vaccination des garçons est un moyen efficace de réduire le nombre de cancers du col de l'utérus, en particulier quand la couverture vaccinale des filles est peu élevée. Ainsi, une étude canadienne a démontré que les pays ayant une couverture vaccinale globale inférieure à 50 % (ce qui est le cas de la France) peuvent bénéficier de l'introduction des garçons dans le programme vaccinal. En termes d'efficacité la diminution de la prévalence des infections liées aux types vaccinaux est plus importante en cas de vaccination mixte. [55]

Une étude a essayé d'estimer l'impact d'une vaccination mixte en Europe. Ces estimations reposent sur une couverture vaccinale estimée à 70% chez les sujets de 12 ans (filles seulement et filles et garçons). (Figure 132)

Gender	Disease	Annual number of HPV 6/11/16/18 cases	Annual number of cases avoided with girls only vaccination		Incremental number of cases avoided due to GNV (vs. girls only)		Relative reduction in remaining burden: GNV vs. girls only (%)	
			At 50 years	At 100 years	At 50 years	At 100 years	At 50 years	At 100 years
Female	Genital warts	288,959	227,388	228,724	34,936	35,164	-56.7	-58.4
	Cervical cancer	23,254	13,848	19,728	958	1,362	-10.2	-38.6
	Vulvar cancer	2,702	873	2,286	67	157	-3.7	-37.8
	Vaginal cancer	1,146	406	981	31	66	-4.2	-39.9
	Anal cancer	2,929	821	2,330	80	258	-3.8	-43.0
	Head/neck cancer	2,531	701	2,020	67	220	-3.7	-43.0
	Total cancers	32,562	16,649	27,345	1,203	2,062	-7.6	-39.5
Male	Genital warts	325,722	202,671	202,587	85,740	87,900	-69.7	-71.4
	Penile cancers	1,091	93	197	156	542	-15.6	-60.6
	Anal cancers	1,699	313	1,067	180	402	-13.0	-63.6
	Head/neck cancers	12,707	2,555	8,203	1,449	2,967	-14.3	-65.9
	Total cancers	15,497	2,961	9,467	1,784	3,911	-14.2	-64.9
Female + Male	Genital warts	614,681	430,059	431,311	120,676	123,064	-65.4	-67.1
	Total cancers	48,059	19,610	36,812	2,987	5,973	-10.5	-53.1

GNV, gender-neutral vaccination (boys and girls vaccination); HPV, human papillomavirus.

Figure 132. Bénéfices d'une vaccination mixte en Europe à 50 et 100 ans

La vaccination des filles seules, permettrait une diminution des verrues génitales de 79% chez les femmes et de 62% chez les hommes ; et permettrait, une diminution des cancers de 84% et 61% chez les femmes et les hommes respectivement.

L'ajout des garçons au programme de vaccination anti-HPV rajouterait une diminution de 65% chez les hommes, et de 40% chez les femmes du nombre de cancers résistants à la vaccination des filles. (Figure 133)

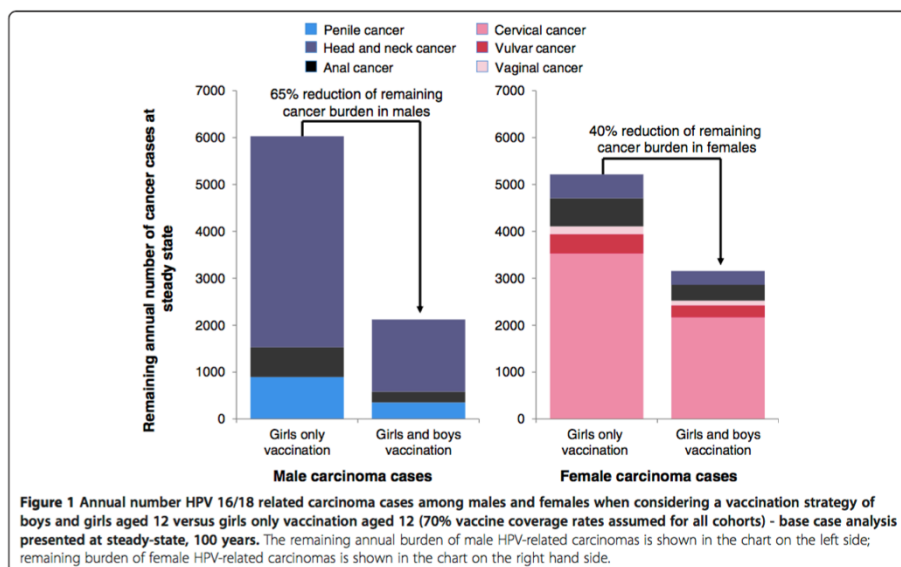


Figure 133. Bénéfices d'une vaccination mixte à 100 ans

3.3.2.1.2. IMPACT EN TERME DE SANTÉ PUBLIQUE

Alors que la grande majorité des cas de morbidité et mortalité attribuables au virus HPV est due au cancer cervical, et donc affecte uniquement les femmes, il ne faut pas oublier que ces virus sont également responsables de cancers ano-génitaux et oropharyngés chez l'homme.

Certes leur incidence est moindre que celle du cancer du col de l'utérus mais elle est cependant en constante progression à l'échelle mondiale. On estime à 97 000 le nombre de nouveaux cas/an de ces cancers dont 50 000 apparaissent chez l'homme (données 2013). [56]

En Europe, on estime que 22% des cancers oropharyngés et 50% des cancers péniens sont dus aux HPV 16 ou 18, et que sur tous les cancers liés aux HPV, 30% concernent les hommes, soit 17 000 par an. En ce qui concerne les verrues génitales, on en compte entre 287 000 et 326 000 par an liés aux HPV 6 et 11 chez les hommes, ce qui fait de cette population une cible à part entière de la vaccination anti-HPV.

En France, le coût des cancers liés aux HPV, en 2006-2007, était de 240 millions d'euros dont seulement 84 millions d'euros pour les cancers du col de l'utérus. Le coût moyen du traitement d'un condylome est de 483€, soit 23 millions d'euros/an.

Une étude menée en Norvège concerne la rentabilité d'une vaccination chez les hommes, notamment en ce qui concerne le prix de l'injection. Au jour de l'étude, elle était de 150\$. Le seuil de rentabilité, pour la vaccination additionnelle des hommes, est estimé à 83 000\$/QALY (*Quality Adjusted Life Year*). Le QALY est un indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie, sa valeur oscille entre 0 (mort) et 1 (bonne santé). (Figure 134)

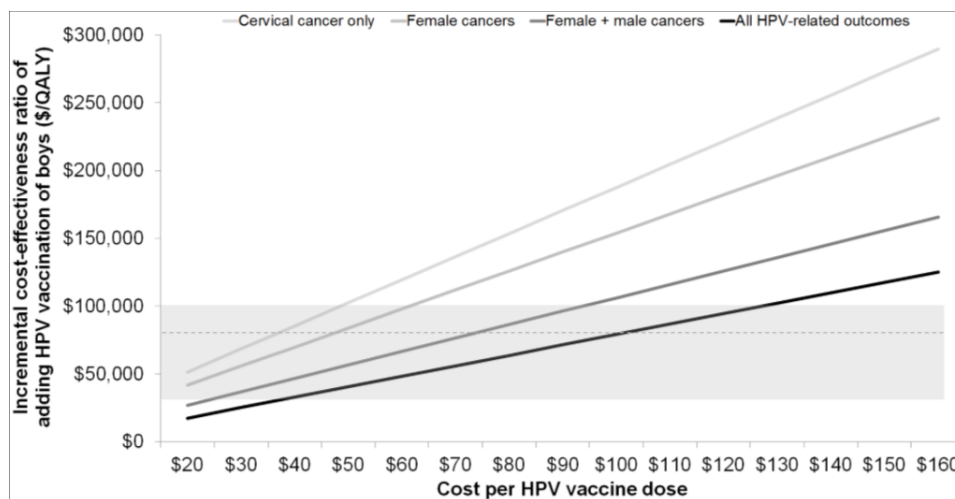


Figure 134. Impact du prix de l'injection vaccinale

Il faudrait donc que le prix de l'injection soit inférieur à 100\$ pour affirmer la rentabilité d'une vaccination mixte. En conclusion, avec un prix du vaccin en baisse la vaccination des garçons pourrait devenir une solution efficace et rentable, ce modèle économique peut bien sûr s'appliquer au cas de nombreux pays. [57]

3.3.2.1.3. ENJEUX ÉTHIQUES

Il existe une réelle iniquité à ne vacciner que les femmes. En effet, ne vacciner qu'un seul sexe le stigmatise, et véhicule l'idée que les lésions induites par les papillomavirus ne touchent que les femmes, ce qui est faux. [56]

L'efficacité reconnue du vaccin permet de protéger les hommes envers les pathologies HPV, contre lesquelles ils ne disposent aujourd'hui d'aucune prévention ni d'aucun dépistage.

Vacciner les hommes permettrait de protéger indirectement certains groupes de femmes ne pouvant ou ne voulant pas être vaccinées. En effet, certaines femmes ne peuvent bénéficier de la vaccination pour des raisons médicales, ethniques, religieuses ou économiques.

Vacciner les hommes pourrait alors combler ce vide vaccinal, par ce que l'on appelle l'immunité de groupe. La notion d'immunité de groupe, c'est le fait de protéger une population entière contre un virus sans devoir vacciner tout le monde et donc ne pas propager le virus. (Figure 135) Ajoutons qu'en vaccinant uniquement les femmes, les hommes bénéficient indirectement de cette vaccination sans en subir les désagréments (effets indésirables).

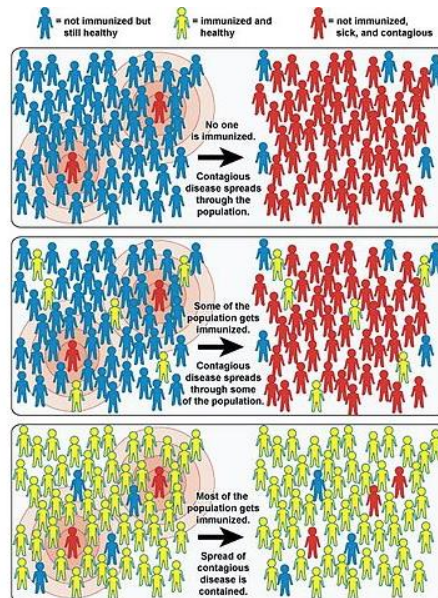


Figure 135. Notion d'immunité de groupe

Par ailleurs, une autre modélisation canadienne montre que le taux global de couverture vaccinale reflète mal l'impact réel de la vaccination, qui varie selon le type de comportement sexuel du groupe de population considéré. Or, les groupes de populations dont le comportement sexuel est le plus à risque (sexualité précoce, grand nombre de contacts sexuels, grande probabilité de transmission à chaque contact sexuel) sont aussi ceux dont le niveau économique est le plus bas et chez qui on enregistre les taux de dépistage et les niveaux de couverture vaccinale les plus faibles. Selon les auteurs de cette étude, à couverture égale, la vaccination HPV mixte contribuerait, mieux que la vaccination des seules filles, à limiter les inégalités existant entre les différents groupes sociodémographiques d'une population. [55]

Dans la population homosexuelle, notons que le risque de cancer anal est plus important que chez les hommes hétérosexuels. Il y a donc un réel intérêt du vaccin anti-HPV. Le seul moyen de protéger toute une population, c'est donc de vacciner les deux sexes au moment de la préadolescence, bien avant que ne se pose le choix de l'orientation sexuelle.[58]

Dans le contexte actuel français, un programme de vaccination généralisé serait à la fois plus efficient en apportant une protection aux hommes comme aux femmes et plus éthique car accessible à chacun. Cependant, le surcoût engendré par cette nouvelle recommandation n'est pas négligeable et les avis semblent être partagés.

3.3.2.2. OBSTACLES À LA VACCINATION

3.3.2.2.1. ENJEUX FINANCIERS

En premier lieu, on peut voir dans la vaccination des garçons un intérêt financier du laboratoire à élargir sa population « cible ». Mais au delà de ça, le surcoût que cela engendre pour la société est un frein majeur à la vaccination des garçons, par rapport au bénéfice limité qu'ils peuvent en tirer. En effet, les cancers dont peuvent souffrir les

garçons (cancers anaux, péniens, oropharyngés) sont beaucoup plus rares que les cancers du col de l'utérus. Le surcoût engendré par cette extension d'indication peut se faire ressentir d'autant plus dans les pays défavorisés où la prise en charge est individuelle la plupart du temps.

De nombreuses études démontrent qu'il est moins rentable de vacciner les deux sexes à la fois plutôt que les filles seules, notamment si la couverture vaccinale des femmes est suffisante. Des données australiennes, où la couverture vaccinale des femmes atteint presque 80%, nous montrent qu'en vaccinant correctement les femmes, et ce à grande échelle, cela a un vrai impact sur la protection des garçons avec une diminution de l'incidence des condylomes génitaux dès la première année (-5% d'incidence des verrues génitales chez les hommes hétérosexuels). [59]

Cet argument repose sur la notion d'immunité de groupe. En effet on considère que pour une couverture vaccinale élevée chez les filles, les hommes sont alors protégés et les vacciner aurait un effet redondant. Cela peut être expliqué comme suit : si 100% des femmes pour 0% des hommes sont vaccinés, alors 100% des sujets hétérosexuels ont au moins un partenaire vacciné ; en revanche si 50% des femmes et des hommes sont vaccinés, alors seulement 75% des sujets hétérosexuels ont au moins un partenaire vacciné (25% que les deux partenaires le soient, 25% qu'ils ne le soient pas du tout et 50% qu'un seul des deux soit vacciné). Les effets de l'immunité de groupe augmentent avec le taux de couverture vaccinal des femmes. [55]

3.3.2.3. DES INDICATIONS ENCORE LIMITÉES

L'indication de Gardasil® a certes été étendue au cancer anal et à ses lésions précancéreuses, mais en ce qui concerne les cancers péniens et oropharyngés, l'extrapolation de l'efficacité ne peut être démontrée en raison d'une histoire naturelle complètement différente de celle des cancers génitaux féminins. Il faut donc attendre les résultats des études en ce qui concerne l'efficacité des vaccins anti-HPV dans ces indications. [59]

En Australie, la vaccination des femmes n'a eu aucun impact sur l'incidence des condylomes génitaux dans cette population. L'hypothèse émise serait alors de ne vacciner que les hommes homosexuels. Le problème est que la vaccination doit, si possible, avoir lieu avant le début de l'activité sexuelle. Or, repérer un garçon qui aura des rapports avec d'autres hommes avant le début de sa sexualité et avant qu'il ne soit infecté, est un vrai challenge. [59] De plus, cela pourrait apparaître comme discriminatoire, premièrement vis à vis de la population masculine hétérosexuelle qui voudrait être vaccinée, et deuxièmement vis à vis de la population homosexuelle considérée alors comme un classe « à part ».

3.3.2.4. ADHÉSION AU PROGRAMME VACCINAL

En France en 2013, à peine un tiers des femmes âgées de 15 à 17 ans et concernées par les recommandations vaccinales étaient complètement vaccinées (45,3% ayant reçu une seule dose selon l'INVS). Aussi, il est difficile d'imaginer comment on

arriverait à vacciner correctement les garçons chez nous. [59] Ne vaudrait-il donc pas mieux concentrer les efforts sur la vaccination féminine ?

De plus, il est certain que les garçons, mais aussi leurs parents, sont très peu avertis des infections à HPV, de la morbidité, des risques de transmission et des moyens de prévention contre le papillomavirus. La majorité d'entre eux ne se sent pas concernée par ces infections qu'ils pensent uniquement liées à la gente féminine. [56] Rappelons également que ce vaccin n'est pas obligatoire. De plus, depuis 2010, un collectif de médecins très vite relayé par les médias ont fait circuler une image négative de la vaccination anti-HPV. Une vraie méfiance s'est installée dans les esprits vis à vis de ces vaccins ; même les résultats rassurants de l'étude de grande ampleur menée par l'ANSM en ce qui concerne les risques de maladies auto-immunes, mais bien moins médiatisée, n'a pas su réconcilier la population française avec ces vaccins.

Aujourd'hui, l'effort doit principalement être porté sur l'acceptabilité du vaccin par les jeunes hommes ainsi que par leurs parents. Dans ce cas, le professionnel de santé joue un rôle primordial dans la décision des familles quant à vacciner leur enfant.

3.3.3. LA VACINATION ANTI-HPV DES HOMMES DANS LE MONDE

La vaccination HPV mixte est d'ores et déjà recommandée au Canada, aux États-Unis et en Australie. Les autorités de santé de ces pays ont estimé qu'un programme de vaccination visant les deux sexes devrait permettre d'atteindre des taux de couverture suffisants (y compris chez les filles) pour contrôler efficacement la maladie et atteindre les objectifs de santé publique. En Europe, l'Autriche est le premier pays avoir recommandé, en 2013, la vaccination HPV mixte.

3.3.3.1. CAS DE L'AUSTRALIE

Ce pays a été le premier à lancer un programme d'immunisation contre le virus HPV chez les garçons. Depuis Février 2013, les garçons âgés de 12-13 ans recevront la vaccination anti-HPV en milieu scolaire tout comme les jeunes filles du même âge. Cette vaccination est prise en charge par l'État.

Les parents doivent donner leur consentement afin que leur enfant puisse bénéficier du programme. Une fois consenti, le vaccin est donné à l'enfant selon un schéma en trois doses sur une période de six mois.

Depuis son introduction en 2007, le vaccin a prouvé son efficacité sur la réduction de l'incidence des lésions induites par les virus HPV et notamment sur les verrues génitales chez les femmes ainsi que chez les hommes. D'après le *Cancer Council Australia* la vaccination anti-HPV apporte un bénéfice supplémentaire aux hommes, notamment en ce qui concerne la protection vis à vis des cancers oropharyngés liés aux HPV très fréquent parmi les hommes.

3.3.3.2. CAS DES ETATS-UNIS

Aux Etats-Unis, l'ACIP recommande la vaccination de routine des filles et garçons de 11-12 ans, et même à partir de 9 ans. Un rattrapage est possible entre 13 et 21 ans, s'ils n'ont pu bénéficier de la vaccination avant ou s'ils n'ont pas complété le schéma à trois doses. Pour les hommes homosexuels, la vaccination est recommandée jusque l'âge de 26 ans.

Aux Etats-Unis, le prix de la dose est de 130 à 160\$. Généralement, le remboursement est pris en charge par les polices d'assurances des patients. Mais le gouvernement peut prendre en charge la vaccination des sujets âgés de 9 à 18 ans étant peu ou par couverts par une assurance grâce au programme VFC (*Vaccines For Children program*). Pour les autres, d'autres aides existent, notamment de la part des laboratoires commerçants.

3.3.3.3. CAS DU CANADA

Depuis Janvier 2012, la vaccination est recommandée pour les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans, avec un rattrapage possible au-delà de 26 ans. Elle se fait principalement en milieu scolaire.

Le coût d'une dose est d'environ 130 à 140\$, la prise en charge diffère selon les différents territoires du pays. Au Québec par exemple, la prise en charge de la vaccination se fera également pour les garçons en quatrième classe de primaire (9-11 ans) à partir de Septembre 2016. Chez les hommes « qui ont, ou qui prévoient » d'avoir des relations sexuelles avec d'autres hommes, la vaccination anti HPV est gratuite depuis Janvier 2016.

3.3.3.4. CAS DE L'AUTRICHE

L'Autriche a été le premier pays européen à introduire la vaccination mixte anti-HPV, et ce depuis 2014, avant le début de toute activité sexuelle et généralement réalisée vers 9 ans. La vaccination n'est plus recommandée en routine, suite au décès d'une jeune fille vaccinée par Gardasil® en 2008. Le vaccin reste cependant disponible dans le pays, mais à la charge des patients.

3.3.3.5. CAS DE LA SUISSE

Il s'agit du dernier pays en date à avoir étendu la vaccination anti HPV chez les hommes. En effet, l'OFSP (Office Fédérale de la Santé Publique) recommande depuis le début 2015 la vaccination des hommes âgés de 11 à 26 ans, mais de préférence entre 11 et 14 ans selon un schéma à deux doses, trois au-delà de 15 ans. [60]

La vaccination est réalisée en milieu scolaire après consentement écrit des parents. En ce qui concerne les modalités de prise en charge, le remboursement de la vaccination chez les garçons a été négociée à partir de Juillet 2016. [61]

CONCLUSION

Le *papillomavirus* est un virus qui se transmet par voie sexuelle, en effet il s'agit de la seconde IST la plus fréquente à l'échelle mondiale. Cela explique sa forte prévalence dans les cancers génitaux notamment pour les femmes, chez qui le cancer du col de l'utérus se place au quatrième rang des cancers les plus fréquents à travers la planète. Depuis sa découverte, le *papillomavirus* a été mis en évidence dans de nombreuses autres lésions précancéreuses et cancéreuses (vulve, vagin, anus, pénis, oropharynx, langue...) dont l'incidence à l'échelle mondiale est en constate augmentation, liées à l'évolution des pratiques sexuelles. Les souches HPV 16 et 18 sont retrouvées le plus fréquemment dans les lésions de haut-grade et représentent à elles seules, 70% des cancers du col de l'utérus. Néanmoins d'autres souches, fortement oncogéniques aussi, peuvent parfois être retrouvées. L'arrivée sur le marché de Gardasil 9®, regroupant cinq souches supplémentaires par rapport à Gardasil®, permettra d'élargir la protection avec une efficacité globale de 97% contre tous les types vaccinaux et ce, quelque soit le grade de la lésion. L'arrivée de Gardasil 9® se fait progressivement à travers le monde, mais elle reste néanmoins à nuancer, notamment car à l'échelle mondiale les souches HPV ne sont pas réparties de façon homogène. Les souches les plus virulentes en Europe ne sont pas forcément les plus virulentes en Asie par exemple. On peut donc se poser la question de l'intérêt d'un vaccin unique à l'échelle mondiale et de son intérêt de ce fait limité quant à l'efficacité globale.

En ce qui concerne les cancers dits « non-génitaux », ce sont les hommes qui sont particulièrement touchés, cela en fait donc une cible privilégiée pour la vaccination anti HPV. Au cours de cette décennie, l'efficacité des vaccins a été démontrée chez les femmes comme chez les hommes. Il a donc été légitime d'étendre la vaccination à cette population. Seul Gardasil®, et Gardasil 9® dans certains pays, ont reçu l'AMM dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses anales ainsi que dans la prévention des condylomes génitaux. En ce qui concerne les autres localisations, l'efficacité n'a pas encore été démontrée du fait d'une histoire naturelle de l'infection différente.

Pour l'instant, seuls quelques pays expérimentent la vaccination mixte, mais très peu de données sont disponibles en ce qui concerne l'adhésion des garçons et des parents d'enfants de sexe masculins vis à vis de cette nouvelle recommandation. À travers le monde, les avis divergent beaucoup à ce sujet, évoquant à la fois des questions de rentabilité et d'éthique. Mais dans des pays où le taux de couverture vaccinale chez les femmes est déjà faible, bien que cela soit rentable, on peut se demander si chez les garçons l'adhésion sera meilleure que chez les filles, mais l'on peut se permettre d'en douter.

Il a cependant été vérifié qu'augmenter la couverture des filles dans les différents pays aurait plus d'impact qu'inclure les hommes dans les programmes de vaccination. Principalement grâce à une forte immunité de groupe et donc une protection indirecte des garçons. Mais qu'en est il de la population homosexuelle ? Là aussi se posent des

questions d'éthique à ne cibler que les homosexuels et d'équité à ne vacciner que les femmes.

Le cancer du col utérin est un cancer à évolution lente, qui met au moins 15 ans à se développer. Les lésions précancéreuses sont curables, et les méthodes chirurgicales laissent peu à peu la place à des méthodes moins invasives. Cependant l'impact psychologique lié au traitement de ces pathologies est important. L'innovation majeure de ces prochaines années sera sans doute l'arrivée sur le marché des vaccins thérapeutiques. ProCervix®, actuellement en étude de phase II, cible les principales souches oncogéniques HPV 16 et 18 et permettrait de redonner un nouveau souffle aux femmes infectées dont l'avenir est parfois incertain.

Nous l'avons donc vu, l'avenir de la vaccination anti HPV est plus que rempli de nouveaux objectifs et de nouvelles promesses ainsi que de nombreuses incertitudes. Ce qui sûr c'est que le rôle du professionnel de santé est primordial dans l'accompagnement des patients mais aussi des parents. Notre rôle est de savoir donner toutes les informations utiles, en toute objectivité, et qui seront nécessaires et suffisantes pour aider les parents et les patients dans leur choix.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Grosjean, *Bactériologie et virologie pratique*. Bruxelles: De Boeck, 2011.
- [2] J. Monsonogo, *Infections à papillomavirus Etat Des Connaissances, Pratiques Et Prevention Vaccinale*. Dordrecht: Springer, 2006.
- [3] J. Monsonogo, *Infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Paris: Springer Paris, 2007.
- [4] P. Coursaget et A. Touzé, « Les vaccins contre les papillomavirus », *Virologie*, vol. 10, n° 5, p. 353-368, sept. 2006.
- [5] A. Goffard, « Infections à Papillomavirus ». 2012.
- [6] « Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus », [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues036823150029000113](http://www.em-prim.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/data/revues/036823150029000113), août 2008.
- [7] « Dernières stats mondiales sur le CCU en 2012 ». .
- [8] « CCU: état des connaissances en 2014 ». .
- [9] HAS, « Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) ». .
- [10] P. Grosclaude, L. Remontet, A. Belot, A. Danzon, R. Cerf, et N. Bossard, « Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989_2007 ». février-2013.
- [11] N. Gavillon, H. Vervaet, E. Derniaux, P. Terrosi, O. Graesslin, et C. Quereux, « Papillomavirus humain (HPV): comment ai-je attrapé ça ? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 38, n° 3, p. 199-204, mars 2010.
- [12] S. Alain, S. Hantz, et F. Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, vol. 13, n° 1, p. 5-19, janv. 2010.
- [13] N. Duport et others, « Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus », *Etats Connaissances-Actualisation*, 2008.
- [14] jacquesmarchetta, « Virus HPV », *Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale*. .
- [15] CSHPF, « Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Comité technique des vaccinations. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Paris, 2007. » .
- [16] S. Beaudin, M. Naspetti, et C. Montixi, « Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances. » 2015-2014.
- [17] F. Denis, S. Hanz, et S. Alain, « Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 36, n° 4, p. 430-440, avr. 2008.
- [18] A. G. Ostör, « Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review », *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, vol. 12, n° 2, p. 186-192, avr. 1993.
- [19] InCa, « Classification anatomopathologique du cancer du col de l'utérus ». .
- [20] « On vous a prescrit une colposcopie Monsonogo 2007 ». .
- [21] J. Monsonogo, « Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction Vol 29, Février 2000 ». .
- [22] HAS, « Communiqué de presse du 15 novembre 2010 ». .
- [23] « techniques dosage immuno.pdf ». .
- [24] J. T. Schiller et D. R. Lowy, « Immunogenicity Testing in Human Papillomavirus Virus-Like-Particle Vaccine Trials », *J. Infect. Dis.*, vol. 200, n° 2, p. 166-171, juill. 2009.
- [25] « Current Perspectives on HPV Vaccination », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/831879>. [Consulté le: 21-janv-2016].

- [26] F. J. Dessy, S. L. Giannini, C. A. Bougelet, T. J. Kemp, M.-P. M. David, S. M. Poncelet, L. A. Pinto, et M. A. Wettendorff, « Correlation between direct ELISA, single epitope-based inhibition ELISA and Pseudovirion-based neutralization assay for measuring anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibody response after vaccination with the AS04-adjuvanted HPV-16/18 cervical cancer vaccine », *Hum. Vaccin.*, vol. 4, n° 6, p. 425-434, nov. 2008.
- [27] GSK, « Monographie de Cervarix ». 25-nov-2014.
- [28] T. F. Schwarz et O. Leo, « Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: Improving upon nature », *Gynecol. Oncol.*, vol. 110, n° 3, Supplement 1, p. S1-S10, sept. 2008.
- [29] L. L. Villa, K. A. Ault, A. R. Giuliano, R. L. R. Costa, C. A. Petta, R. P. Andrade, D. R. Brown, A. Ferenczy, D. M. Harper, L. A. Koutsky, R. J. Kurman, M. Lehtinen, C. Malm, S.-E. Olsson, B. M. Ronnett, F. E. Skjeldestad, M. Steinwall, M. H. Stoler, C. M. Wheeler, F. J. Taddeo, J. Yu, L. Lupinacci, R. Railkar, R. Marchese, M. T. Esser, J. Bryan, K. U. Jansen, H. L. Sings, G. M. Tamms, A. J. Saah, et E. Barr, « Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18 », *Vaccine*, vol. 24, n° 27-28, p. 5571-5583, juill. 2006.
- [30] I. Frazer, « Correlating immunity with protection for HPV infection », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 11, p. S10-S16, déc. 2007.
- [31] P. S. Naud, C. M. Roteli-Martins, N. S. D. Carvalho, J. C. Teixeira, P. C. de Borba, N. Sanchez, T. Zahaf, G. Catteau, B. Geeraerts, et D. Descamps, « Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 10, n° 8, p. 2147-2162, août 2014.
- [32] T. Petäjä, C. Pedersen, A. Poder, G. Strauss, G. Catteau, F. Thomas, M. Lehtinen, et D. Descamps, « Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women », *Int. J. Cancer*, vol. 129, n° 9, p. 2147-2157, nov. 2011.
- [33] « Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6111618 L1 virus-like particle (VLP) vaccine.pdf ». .
- [34] M. Nygård, A. Saah, C. Munk, L. Tryggvadottir, E. Enerly, M. Hortlund, L. G. Sigurdardottir, S. Vuocolo, S. K. Kjaer, et J. Dillner, « Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine », *Clin. Vaccine Immunol.*, vol. 22, n° 8, p. 943-948, août 2015.
- [35] N. Muñoz, R. Manalastas, P. Pitisuttithum, D. Tresukosol, J. Monsonogo, K. Ault, C. Clavel, J. Luna, E. Myers, S. Hood, O. Bautista, J. Bryan, F. J. Taddeo, M. T. Esser, S. Vuocolo, R. M. Haupt, E. Barr, et A. Saah, « Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial », *The Lancet*, vol. 373, n° 9679, p. 1949-1957, juin 2009.
- [36] M. H. Einstein, P. Takacs, A. Chatterjee, R. S. Sperling, N. Chakhtoura, M. M. Blatter, J. Lalezari, M.-P. David, L. Lin, F. Struyf, et G. Dubin, « Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 10, n° 12, p. 3435-3445, déc. 2014.
- [37] M. H. Einstein, M. J. Levin, A. Chatterjee, N. Chakhtoura, P. Takacs, G. Catteau, F. J. Dessy, P. Moris, L. Lin, F. Struyf, et G. D. on behalf of the H.-010 S. Group, « Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human

- papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18–45 years: Follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 10, n° 12, p. 3455-3465, déc. 2014.
- [38] « gardasil_9 .pdf » . .
- [39] P. Van Damme, P. Bonanni, F. X. Bosch, E. Joura, S. Krüger Kjaer, C. J. L. M. Meijer, K.-U. Petry, B. Soubeyrand, T. Verstraeten, et M. Stanley, « Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines », *Vaccine*, vol. 34, n° 6, p. 757-761, févr. 2016.
- [40] E. A. Joura, A. R. Giuliano, O.-E. Iversen, C. Bouchard, C. Mao, J. Mehlsen, E. D. Moreira, Y. Ngan, L. K. Petersen, E. Lazcano-Ponce, P. Pitisuttithum, J. A. Restrepo, G. Stuart, L. Woelber, Y. C. Yang, J. Cuzick, S. M. Garland, W. Huh, S. K. Kjaer, O. M. Bautista, I. S. F. Chan, J. Chen, R. Gesser, E. Moeller, M. Ritter, S. Vuocolo, et A. Luxembourg, « A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 8, p. 711-723, févr. 2015.
- [41] « EMA GARDASIL 9.pdf » . .
- [42] « eurogin 2015 Gardasil 9.pdf » . .
- [43] P. Van Damme, S. E. Olsson, S. Block, X. Castellsague, G. E. Gray, T. Herrera, L.-M. Huang, D. S. Kim, P. Pitisuttithum, J. Chen, S. Christiano, R. Maansson, E. Moeller, X. Sun, S. Vuocolo, et A. Luxembourg, « Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine », *PEDIATRICS*, vol. 136, n° 1, p. e28-e39, juill. 2015.
- [44] « ACIP février 2015.pdf » . .
- [45] S. M. Garland, T.-H. Cheung, S. McNeill, L. K. Petersen, J. Romaguera, J. Vazquez-Narvaez, O. Bautista, C. Shields, S. Vuocolo, et A. Luxembourg, « Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine », *Vaccine*, vol. 33, n° 48, p. 6855-6864, nov. 2015.
- [46] S. Chakradhar, « Updated, augmented vaccines compete with original antigenic sin », *Nat. Med.*, vol. 21, n° 6, p. 540-541, juin 2015.
- [47] « GTL001 (ProCervix) - Genticel.pdf » . .
- [48] J.-M. Manus, « ProCervix ® , vaccin anti-HPV made in France », *Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1773035X0041043716*, août 2011.
- [49] « 140925_ENA-EORC-AACR_Esquerre_poster-GTL001_A0-format_V1.pdf » . .
- [50] « communiqué presse genticel juillet 2015.pdf » . .
- [51] « résultats à 12m phase II procervix.pdf » . .
- [52] « GARDASIL HOMMES.pdf » . .
- [53] S. L. Block, T. Nolan, C. Sattler, E. Barr, K. E. D. Giacoletti, C. D. Marchant, X. Castellsague, S. A. Rusche, S. Lukac, J. T. Bryan, P. F. Cavanaugh, K. S. Reisinger, et for the Protocol 016 Study Group, « 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*, vol. 118, n° 5, p. 2135-2145, nov. 2006.
- [54] X. Castellsagué, A. R. Giuliano, S. Goldstone, A. Guevara, O. Mogensen, J. M. Palefsky, T. Group, C. Shields, K. Liu, R. Maansson, A. Luxembourg, et S. S. Kaplan, « Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men », *Vaccine*, vol. 33, n° 48, p. 6892-6901, nov. 2015.

- [55] P. Descamps, « À l'heure du mariage pour tous, peut-on refuser la vaccination HPV pour tous ? », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 42, n° 5, p. 410-411, sept. 2013.
- [56] J. Luyten, B. Engelen, et P. Beutels, « The Sexual Ethics of HPV Vaccination for Boys », *HEC Forum*, vol. 26, n° 1, p. 27-42, mars 2014.
- [57] E. A. Burger, S. Sy, M. Nygård, I. S. Kristiansen, et J. J. Kim, « Prevention of HPV-Related Cancers in Norway: Cost-Effectiveness of Expanding the HPV Vaccination Program to Include Pre-Adolescent Boys », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 3, mars 2014.
- [58] « Vaccination anti-HPV : les garçons aussi ?.pdf » . .
- [59] « Vaccin anti-HPV aux garçons : encore des obstacles », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/3600897>. [Consulté le: 13-avr-2016].
- [60] « suisse vacc des hommes.pdf » . .
- [61] « Le vaccin est conseillé aux garçons, mais pas payé », *24heures.ch*/. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.24heures.ch/vaud-regions/vaccin-conseille-garcons-paye/story/19253818>. [Consulté le: 17-avr-2016].

Nom : MAES
Prénom : VICTOIRE

Titre de la thèse : « VACCINATION ANTI-HPV : QUEL AVENIR ? »

Mots-clés : Papillomavirus, HPV, Cancer du col de l'utérus, vaccination anti-HPV, prophylaxie, Gardasil®, Cervarix®, immunogénicité, efficacité, Gardasil 9®, ProCervix®

Résumé :

La vaccination contre le virus HPV (*Human Papillomavirus*), sur le marché depuis une dizaine d'années maintenant, représente encore aujourd'hui un véritable enjeu de Santé Publique. Les génotypes HPV 16 et 18, retrouvés dans les deux vaccins commercialisés Gardasil® et Cervarix®, sont responsables à eux seuls de 70% des cancers du col de l'utérus à travers le monde. Ces deux vaccins ont prouvé leur efficacité ainsi que leur innocuité.

L'arsenal prophylactique s'agrandit avec l'arrivée de Gardasil 9®, protégeant contre neuf souches d'HPV, avec une efficacité globale de 97%. Ce vaccin pourra être proposé aux femmes comme aux hommes, nouvelle cible potentielle de la lutte anti-HPV.

Un vaccin thérapeutique, le ProCervix®, est aussi à l'étude et laisse place à un espoir de traitement pour les femmes infectées donc le pronostic est incertain.

Membres du jury :

Président : CARNOY Christophe, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseur : BERTIN Benjamin, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Membre extérieur : DELAMBRE Anne, Pharmacien titulaire, Pharmacie des Weppes à Englos