

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

**Soutenu publiquement le Vendredi 06 Mai 2016
Par M. BOUTON Olivier**

Thèse réalisée en commun avec MAES Victoire

**VACCINATION ANTI-HPV :
ÉTAT DES LIEUX**

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 :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
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 :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
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

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Christophe Carnoy d'avoir accepté de présider notre jury de thèse. Merci pour le temps que vous y avez consacré, et pour votre enseignement que nous avons pu apprécier au cours de nos études.

Je remercie également mon directeur de thèse, le Professeur Benjamin Bertin, pour avoir accepté de nous épauler au cours de l'écriture de cette thèse. Vous avez su nous guider et votre enthousiasme à l'égard de notre travail a contribué à l'édification de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience, vos précieux conseils et votre accueil.

Je remercie Madame Anne Delambre d'être présente en ce jour si important. C'est avec plaisir que nous vous comptons parmi les membres de notre jury. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Je remercie ma famille, vous avez su m'apporter votre soutien tout au long de cette thèse. Vous avez toujours été présents pendant mes années d'études et je vous en remercie fortement.

Je remercie mes amis, votre enthousiasme et votre affection ont bien égayés mes années d'études.

Je remercie Victoire, cette thèse est le fruit de la synergie que nous formons. Par ta touche féminine, ta motivation, ta générosité, ton amour, ta fraîcheur et ta joie de vivre, tu as fait du temps passé à tes côtés pour cette thèse, comme tu fais du temps qui passe à tes côtés, une réjouissance à chaque instant.

SOMMAIRE

1. <u>VIRUS HPV ET INFECTION (PARTIE COMMUNE AVEC M. MAES VICTOIRE)</u>	12
1.1. L'AGENT INFECTANT : LE VIRUS HPV	12
1.1.1. LE VIRUS HPV	12
1.1.2. CLASSIFICATION.....	12
1.1.2.1. TROPISME DES HPV.....	13
1.1.2.2. POUVOIR ONCOGÈNE DES HPV	13
1.1.2.3. LES DIFFÉRENTES LÉSIONS CAUSÉES PAR LES PAPILOMAVIRUS	14
1.1.3. STRUCTURE DU VIRUS	14
1.1.3.1. LE GÉNOME	14
1.1.3.2. LA CAPSIDE	15
1.1.4. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.....	16
1.1.4.1. FRÉQUENCE DES INFECTIONS À HPV.....	16
1.1.4.2. INCIDENCE ET MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS	16
1.1.4.3. TAUX DE SURVIE.....	21
1.1.5. MODE DE TRANSMISSION DES HPV.....	23
1.1.6. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.....	24
1.1.6.1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CYCLE VIRAL DES HPV	24
1.1.6.2. CARCINOGENÈSE	25
1.1.6.3. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION À PAPILOMAVIRUS.....	26
1.1.7. IMMUNITÉ ET PAPILOMAVIRUS	27
1.1.7.1. IMMUNITÉ À MÉDIATION HUMORALE	27
1.1.7.2. IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE	28
1.1.7.3. CLAIRANCE ET LATENCE DE L'INFECTION.....	28
1.2. LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES LIÉES AUX PAPILOMAVIRUS	29
1.2.1. HISTOLOGIE DE L'UTÉRUS	29
1.2.2. CLASSIFICATION DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES	30
1.2.2.1. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	30
1.2.2.2. CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE	31
1.2.2.3. ÉVOLUTION DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES.....	32
1.2.3. CLASSIFICATION DES LÉSIONS CANCÉREUSES.....	32
1.2.4. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIQUE DES LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES DUES À HPV	33
1.2.4.1. LE FROTTIS CERVICO-UTÉRIN.....	33
1.2.4.2. LES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES	36
1.2.4.3. ÉTAT ACTUEL ET RECOMMANDATIONS DU DÉPISTAGE EN FRANCE.....	38
1.3. LES TRAITEMENTS	39
1.3.1. TRAITEMENT DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES.....	39
1.3.1.1. RECOMMANDATIONS ACTUELLES	40
1.3.1.2. LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES.....	40
1.3.2. TRAITEMENT DU CANCER INVASIF DU COL DE L'UTÉRUS	41
1.3.2.1. LES TECHNIQUES.....	41
1.3.2.2. LE SUIVI.....	42
2. <u>ÉTAT DES LIEUX, DIX ANS PLUS TARD, DE LA VACCINATION ANTI-HPV</u>	43
2.1. LES VACCINS PROPHYLACTIQUES	43
2.1.1. MISE AU POINT DE LA VACCINATION ANTI-HPV.....	43
2.1.2. DEUX VACCINS : GARDASIL® ET CERVARIX®	44
2.1.3. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	45
2.1.3.1. GARDASIL®	45
2.1.3.2. CERVARIX®	45
2.1.4. LES COHORTES D'ÉTUDES	46
2.1.4.1. ÉTUDES MENÉES POUR GARDASIL®.....	46
2.1.4.1.1. LA COHORTE PPE : « PER PROTOCOL EFFICACY».....	46
2.1.4.1.2. LA COHORTE MITT-2 : « MODIFIED INTENTION TO TREAT ».....	46

2.1.4.1.3.	LA COHORTE ITT : « INTENTION TO TREAT »	46
2.1.4.2.	ÉTUDES MENÉES POUR CERVARIX®.....	47
2.1.4.2.1.	LA COHORTE ATP : « ACCORDING TO PROTOCOL »	47
2.1.4.2.2.	LA COHORTE TVC-1 : «TOTAL VACCINATED COHORT -1 ».....	47
2.1.4.2.3.	LA COHORTE TVC : « TOTAL VACCINATED COHORT ».....	48
2.2.	LA RÉPONSE IMMUNITAIRE POST-VACCINALE	48
2.2.1.	LES TECHNIQUES DE DOSAGE DE L'IMMUNOGÉNÉCITÉ.....	48
2.2.1.1.	LA TECHNIQUE cLIA (COMPETITIVE LUMINEX IMMUNOASSAY).....	48
2.2.1.2.	LA TECHNIQUE ELISA (ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)	49
2.2.1.3.	LA TECHNIQUE PBNA (PSEUDOVIRION-BASED NEUTRALISATION ASSAY).....	50
2.2.2.	IMMUNOGÉNÉCITÉ.....	51
2.2.2.1.	DÉFINITION.....	51
2.2.2.2.	L'IMMUNOGÉNÉCITÉ NATURELLE	51
2.2.2.3.	RÔLE DES ANTICORPS NEUTRALISANTS.....	52
2.2.2.4.	CORRÉLATION ENTRE LES IgG DU SÉRUM ET CELLES RETROUVÉES AU NIVEAU DES SÉCRÉTIONS CERVICO-VAGINALES.....	52
2.2.3.	AMPLEUR ET DURÉE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE POST-VACCINALE.....	56
2.2.3.1.	CERVARIX®.....	56
2.2.3.2.	GARDASIL®.....	60
2.2.4.	EXTRAPOLATION DES DONNÉES	62
2.2.4.1.	CHEZ LES PRÉ-ADOLESCENTES	62
2.2.4.1.1.	CERVARIX®	62
2.2.4.1.2.	GARDASIL®	66
2.2.4.2.	CHEZ LES PLUS DE 26 ANS	68
2.2.4.2.1.	CERVARIX®	68
2.2.4.2.2.	GARDASIL®	72
2.2.5.	ÉTUDE COMPARATIVE DES DONNÉES D'IMMUNOGÉNÉCITÉ DE GARDASIL® VS CERVARIX®.....	75
2.3.	EFFICACITÉ VACCINALE.....	80
2.3.1.	GARDASIL®	80
2.3.1.1.	LES MARQUEURS D'EFFICACITÉ.....	80
2.3.1.2.	RÉSULTATS À L'OBTENTION DE L'AMM EN 2006	80
2.3.1.2.1.	EFFICACITÉ VACCINALE CHEZ LES FEMMES DE 16 - 23ANS	80
2.3.1.2.1.1.	ÉTUDES RÉALISÉES.....	80
a.	L'ÉTUDE P005.....	82
b.	L'ÉTUDE P007.....	82
c.	L'ÉTUDE P013	82
d.	L'ÉTUDE P015.....	82
2.3.1.2.1.2.	LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ.....	82
a.	RÉSULTATS ENVERS LES LÉSIONS CIN 1	82
b.	RÉSULTATS ENVERS LES LÉSIONS CIN 2+	83
c.	RÉSULTATS ENVERS LES LÉSIONS EXTERNES.....	84
d.	CONCLUSION	85
2.3.1.2.2.	EFFICACITÉ VACCINALE CHEZ LES FEMMES DE 24 - 45 ANS.....	86
2.3.1.2.2.1.	ÉTUDES RÉALISÉES.....	86
2.3.1.2.2.2.	LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ.....	87
a.	EFFICACITÉ GLOBALE	87
b.	EFFICACITÉ SUR LA PERSISTANCE DES LÉSIONS.....	88
c.	EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN.....	89
d.	EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS EXTERNES.....	91
e.	CONCLUSION.....	91
2.3.1.3.	RÉSULTATS OBTENUS À LONG TERME	91
2.3.1.3.1.	CHEZ LES FEMMES DE 25 - 45 ANS.....	91
2.3.1.3.2.	CHEZ LES FEMMES DE 9 - 15 ANS.....	94
2.3.2.	CERVARIX®	97
2.3.2.1.	LES MARQUEURS D'EFFICACITÉ.....	97
2.3.2.2.	RÉSULTATS À L'OBTENTION DE L'AMM EN 2007	97

2.3.2.2.1.	EFFICACITÉ VACCINALE CHEZ LES FEMMES DE 16 – 25 ANS	97
2.3.2.2.1.1.	LES ÉTUDES RÉALISÉES	97
a.	L'ÉTUDE HPV 001	97
b.	L'ÉTUDE HPV 007	97
c.	L'ÉTUDE HPV 008	98
2.3.2.2.1.2.	LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ	98
a.	EFFICACITÉ CONTRE LES LÉSIONS CIN 1+ LIÉES À HPV 16 ET 18.....	98
b.	EFFICACITÉ CONTRE LES LÉSIONS CIN 2+ LIÉES À HPV 16 ET 18.....	99
c.	EFFICACITÉ CONTRE LES INFECTIONS PERSISTANTES LIÉES À HPV 16 ET 18.....	100
d.	EFFICACITÉ CONTRE LES LÉSIONS VIN 1+ ET VaIN 1+ LIÉES À HPV 16 ET 18.....	100
e.	EFFICACITÉ CONTRE TOUS TYPES D'HPV	100
f.	EFFICACITÉ SUR LA RÉDUCTION DES EXCISIONS CERVICALES.....	102
2.3.2.3.	À LONG TERME	102
2.3.2.3.1.	CHEZ LES 16-23 ANS.....	102
2.3.2.3.2.	EFFICACITÉ CHEZ LES PLUS DE 26ANS	104
2.3.2.3.2.1.	EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN 1+ ET LES INFECTIONS PERSISTANTES À 6 MOIS LIÉES À HPV 16 ET 18.....	104
2.3.2.3.2.2.	EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN 2+	104
2.3.3.	CONCLUSION GÉNÉRALE SUR LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ.....	105
2.4.	SÉCURITÉ VACCINALE	106
2.4.1.	SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	107
2.4.2.	MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN.....	108
2.5.	COUVERTURE VACCINALE	110
2.5.1.	ADAPTATION DU SCHEMA VACCINAL.....	110
2.5.2.	OBSERVANCE	111
2.5.2.1.	IMPACT DE LA MODIFICATION DU SCHEMA VACCINAL.....	111
2.5.2.2.	COUVERTURE VACCINALE	114
2.5.2.3.	FACTEURS INFLUENCANTS LA COUVERTURE VACCINALE.....	115
2.5.2.4.	S'INSPIRER DES AUTRES... ?	119
2.5.2.5.	NECESSITÉ D'UNE POLITIQUE DE VACCINATION PLUS PERFORMANTE.....	120

LISTE DES ABRÉVIATIONS

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

INTRODUCTION

L'infection à *papillomavirus* est l'une des principales IST (Infection Sexuellement Transmissible) dans le monde, et la principale IST virale.

Il existe plus d'une centaine de types d'HPV (*Human Papillomavirus*), dont seule une dizaine est considérée comme oncogénique. Les types 16 et 18 sont responsables de la plupart des cancers du col de l'utérus, ils représentent à eux seuls 70% des infections.

En France, deux vaccins sont disponibles sur le marché : Gardasil®, depuis novembre 2006, et Cervarix®, depuis mars 2008. Ils sont indiqués en prophylaxie des lésions génitales précancéreuses et cancéreuses liées aux types HPV qu'ils contiennent.

La mise sur le marché de vaccins se suit souvent, et notamment en France, de questions quant à leur efficacité et leur sécurité.

La polémique autour de ces vaccins a un effet négatif sur la couverture vaccinale anti-HPV française. Il est temps d'effectuer, dix ans après leur mise sur le marché, le bilan de leur efficacité.

Ces vaccins ont-ils répondu aux attentes en termes de Santé Publique ? Certains ajustements sont-ils nécessaires ? La polémique autour de ces vaccins est-elle justifiée ?

Nous essaierons dans cet ouvrage de répondre aux questions évoquées ci-dessus.

1. VIRUS HPV ET INFECTION (PARTIE COMMUNE AVEC M. MAES VICTOIRE)

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)

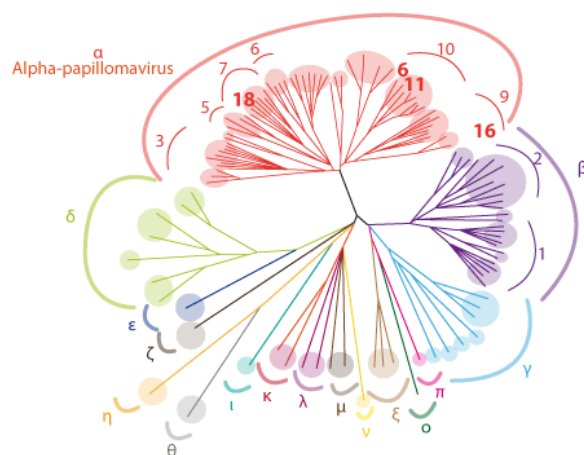


Figure 1. Arbre phylogénétique de la famille des *Papillomaviridae* (www.afd-ld.org)

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)

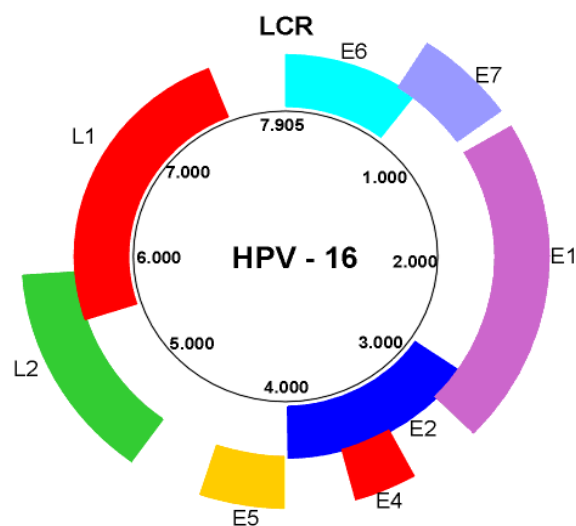


Figure 5. Structure du génome viral des HPV, exemple du virus HPV-16 (www.tpe-hpv.e-monsite.com)

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] Elles 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)

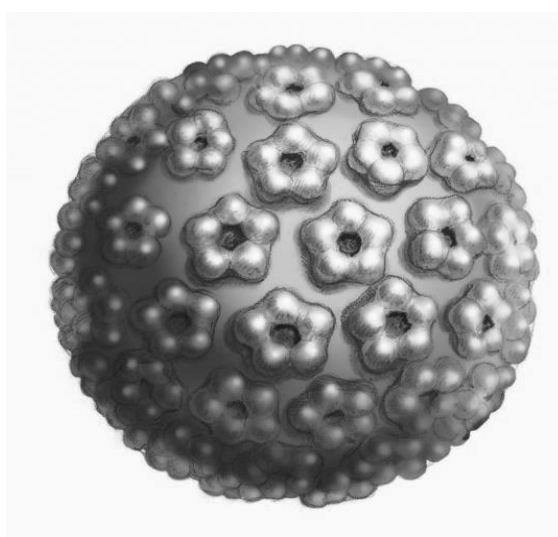


Figure 7. Représentation d'une particule virale de HPV (www.tpe-hpv.e-monsite.com)

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.

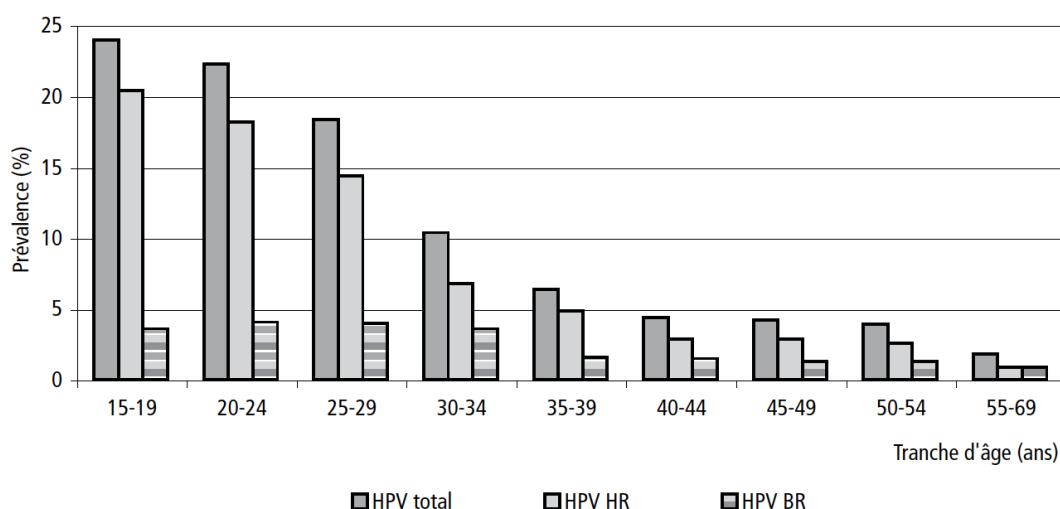


Figure 8. Prévalence de l'infection HPV selon le risque oncogène et l'âge (Royaume-Uni)

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]

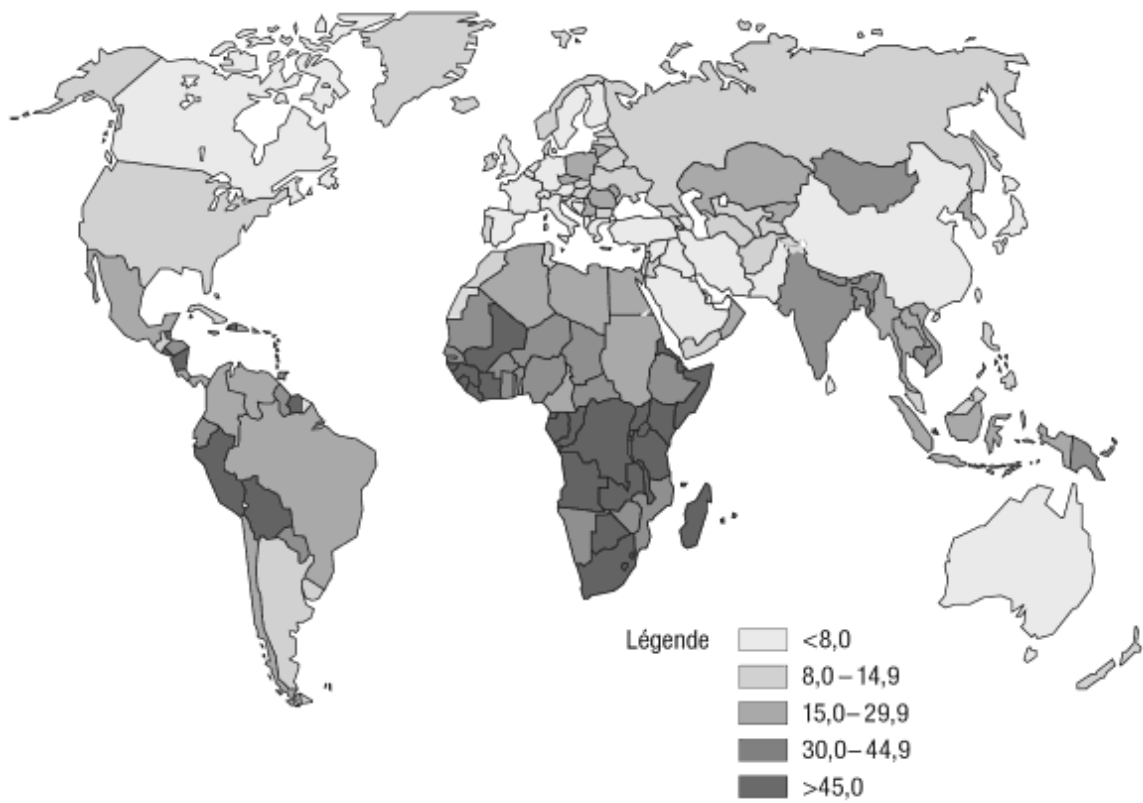


Figure 9. Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde pour 100 000 femmes (tous âges confondus) (OMS 2005)

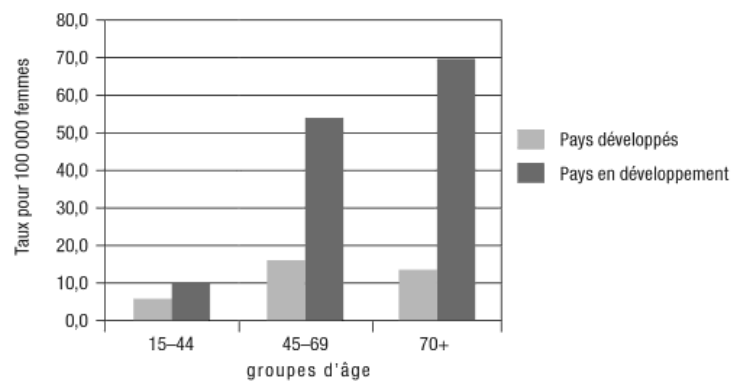


Figure 10. Taux d'incidence du cancer du col dans les pays développés et dans les pays en développement en 2005 (OMS)

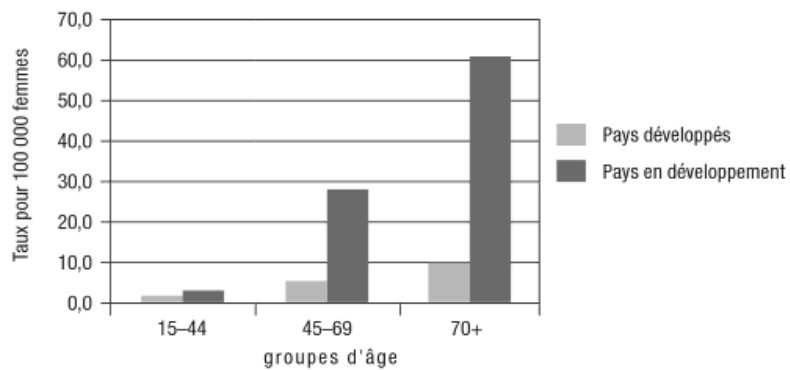


Figure 11. Taux de mortalité du cancer du col dans les pays développés et dans les pays en développement en 2005 (OMS)

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]

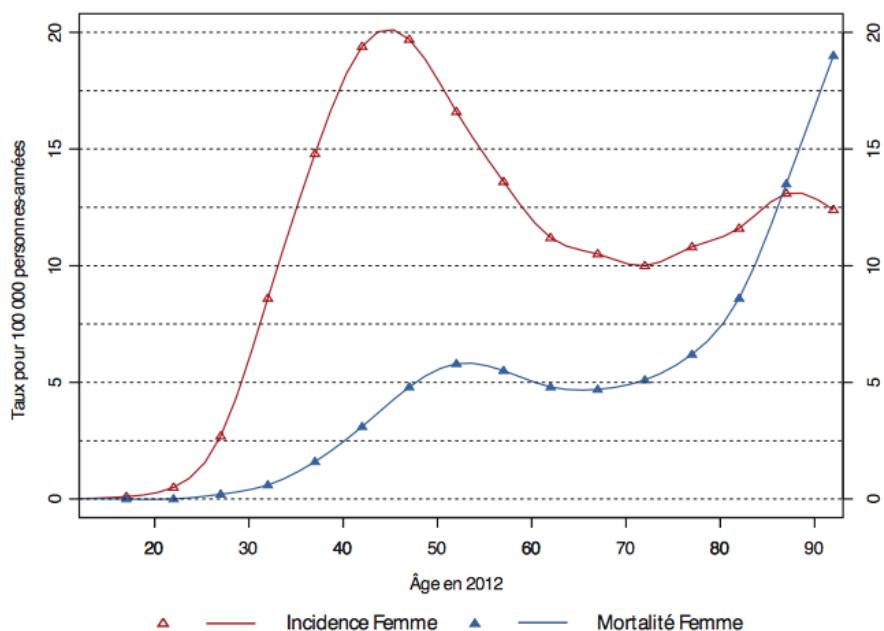
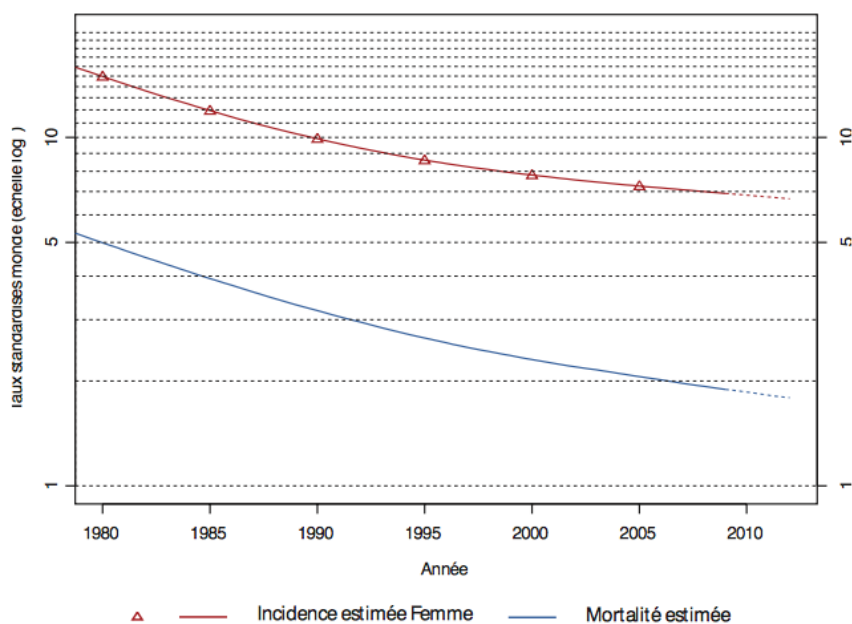


TABLEAU 2 NOMBRE DE CAS ET DE DÉCÈS PAR TRANCHE D'ÂGE EN FRANCE EN 2012 - COL DE L'UTÉRUS																		
Âge	[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
Incidence	0	1	9	54	172	298	429	440	359	286	235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

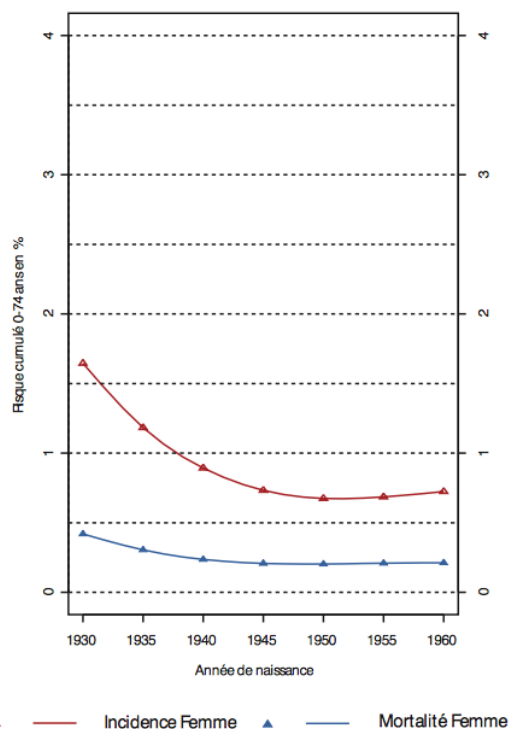
*En raison d'un nombre élevé de décès par cancer de l'utérus sans aucune indication du site anatomique (col, corps...), les données de mortalité observées ne sont pas présentées.

	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]

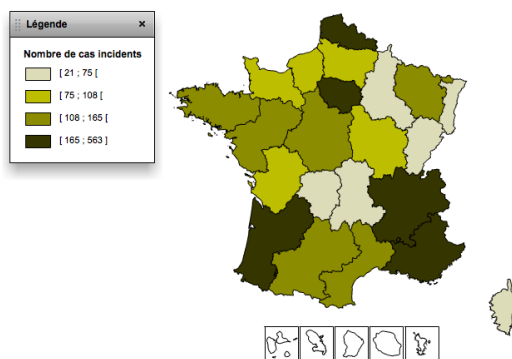


Figure 17. Nombre annuel moyen de cas incidents de cancer du col par région en 2008-2010 (InCa)

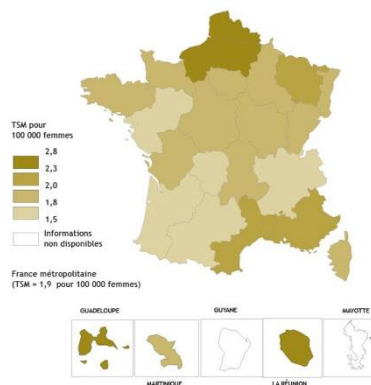


Figure 16. Mortalité observée par cancer du col chez la femme dans les régions et départements français durant la période 2004-2008 (InCa)

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]

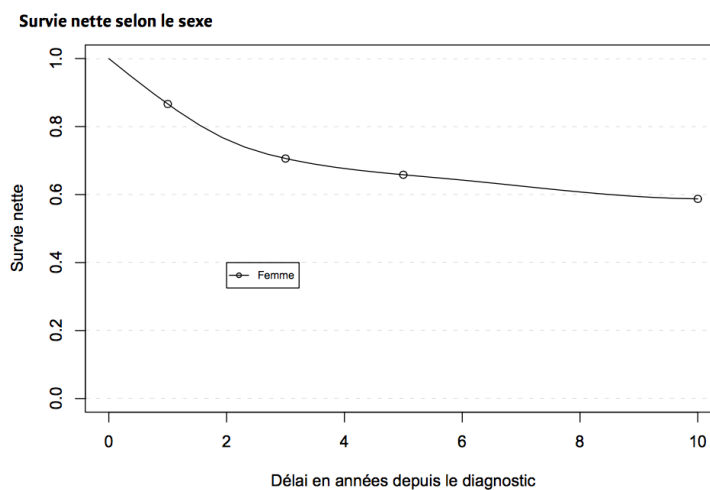


Figure 18. Survie à 1, 3, 5 et 10 ans de la date de diagnostic

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

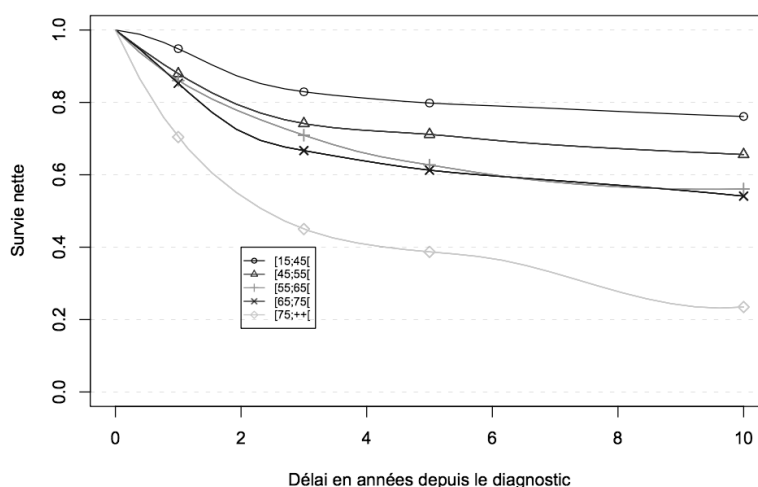


Figure 19. Survie à 1, 3, 5 et 10 ans de la date de diagnostic en fonction de l'âge

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'immaturation 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 quelque soit le type d'HPV infectant, mais est fonction de la différenciation de l'épithélium infecté. [6]

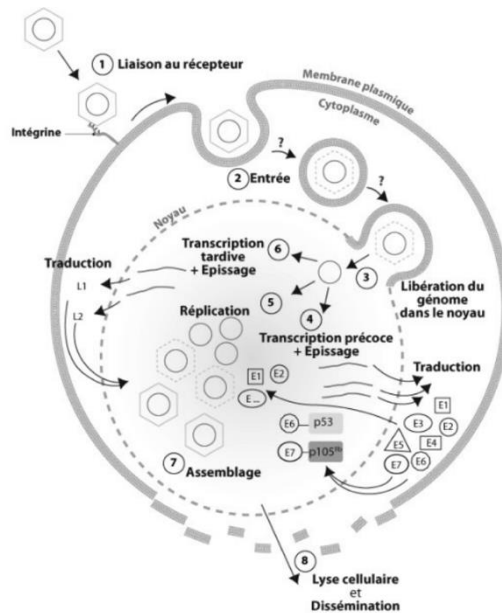


Figure 22. Cycle viral des virus HPV

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)

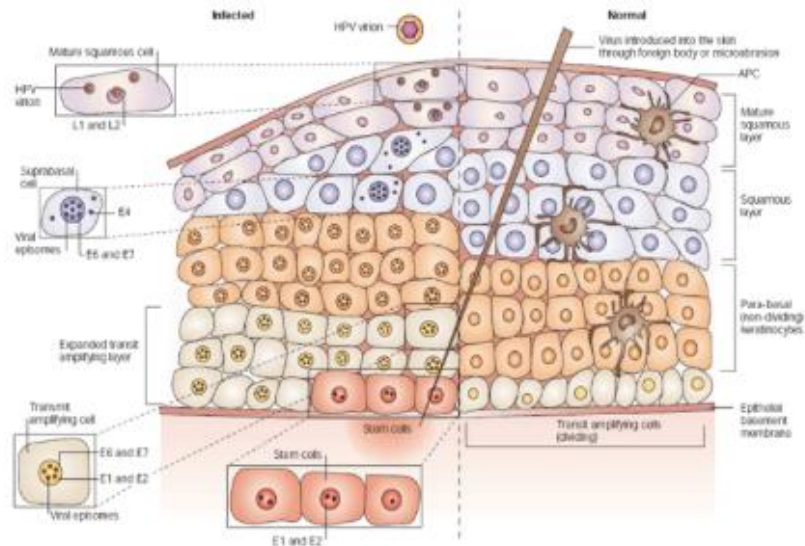


Figure 23. Localisation des principales étapes du cycle de multiplication des HPV

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 (épisomale) 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]

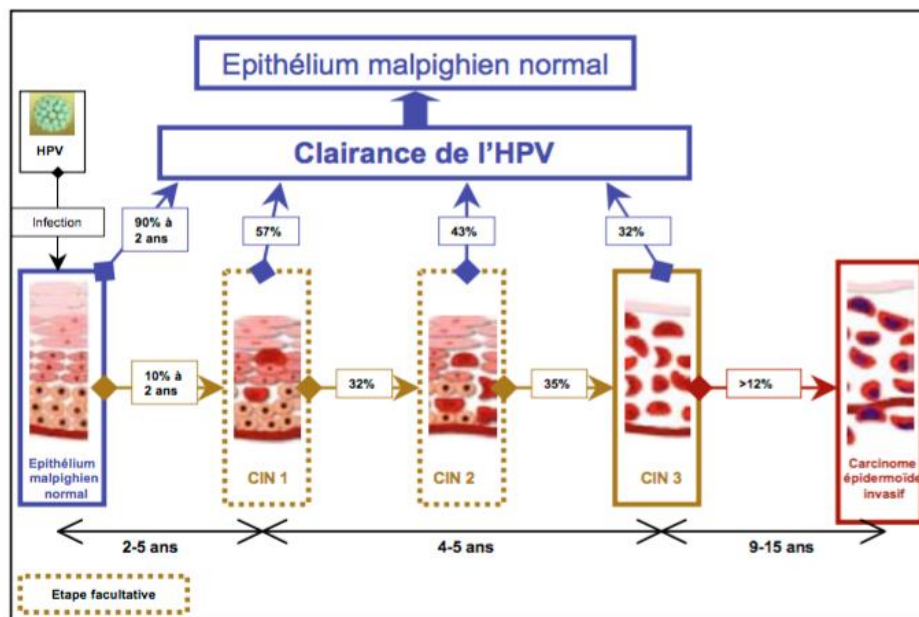


Figure 25. Histoire naturelle de l'infection à Papillomavirus (InVs)

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 PAPILLOMAVIRUS

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)

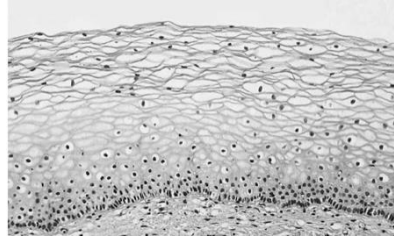


Figure 26. Muqueuse de l'exocol : épithélium malpighien non kératinisé

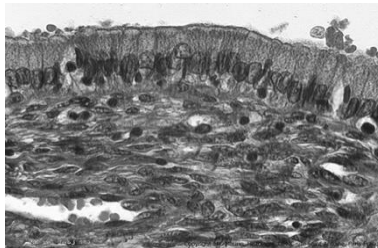


Figure 28. Muqueuse de l'endocol : épithélium glandulaire simple

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 pavimento-cylindrique. [5]

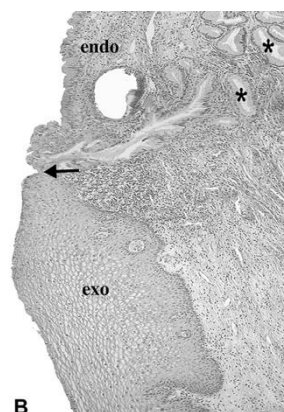


Figure 29. Zone de transition

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)

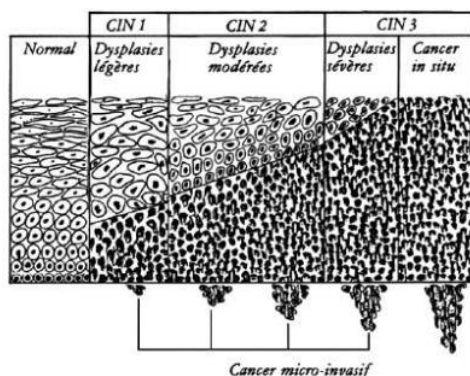


Figure 30. Classification des lésions précancéreuses selon Richart (CHP St Grégoire)

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 quelque 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]

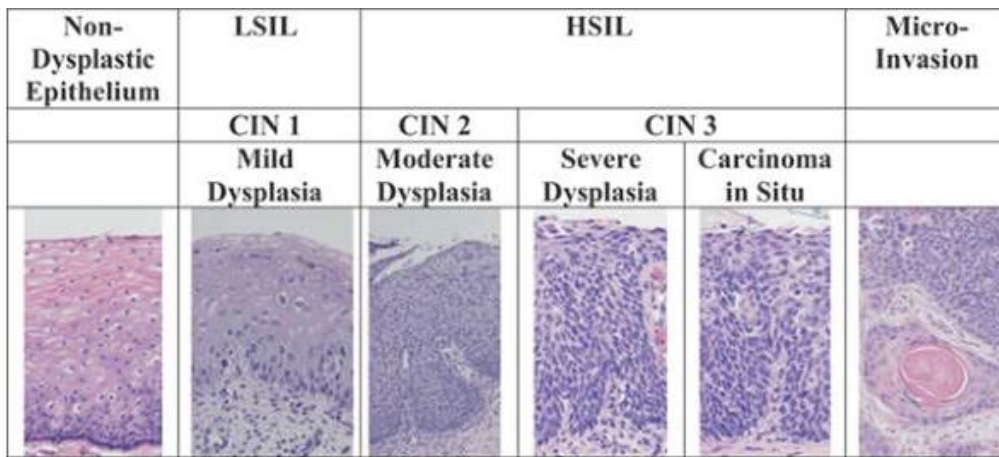


Figure 32. Tableau comparatif des lésions précancéreuses selon classification

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 cytologique consistant en un prélèvement de cellules au niveau du col et plus particulièrement au niveau de la jonction squamo-cylindrique.

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-cyto-pathologie 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.

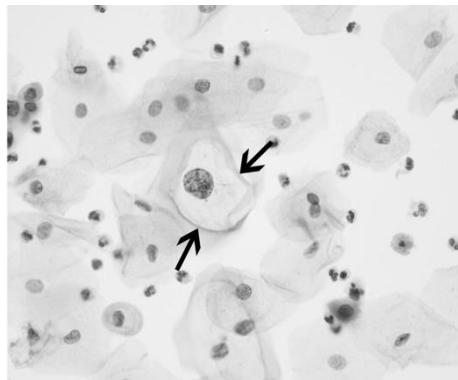


Figure 35. Koïlocyte vu au microscope

Le FCU est un examen indispensable bien que non diagnostic. 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)

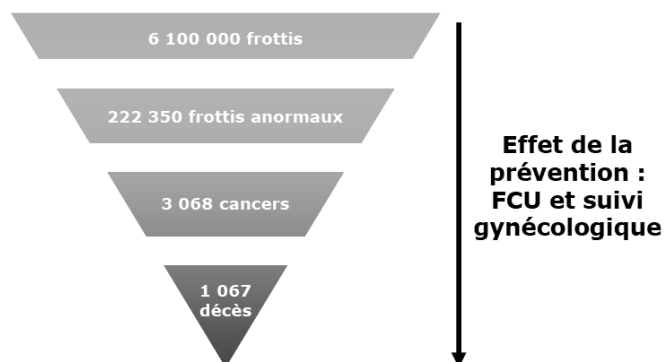


Figure 36. Effet bénéfique de la prévention par FCU

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)

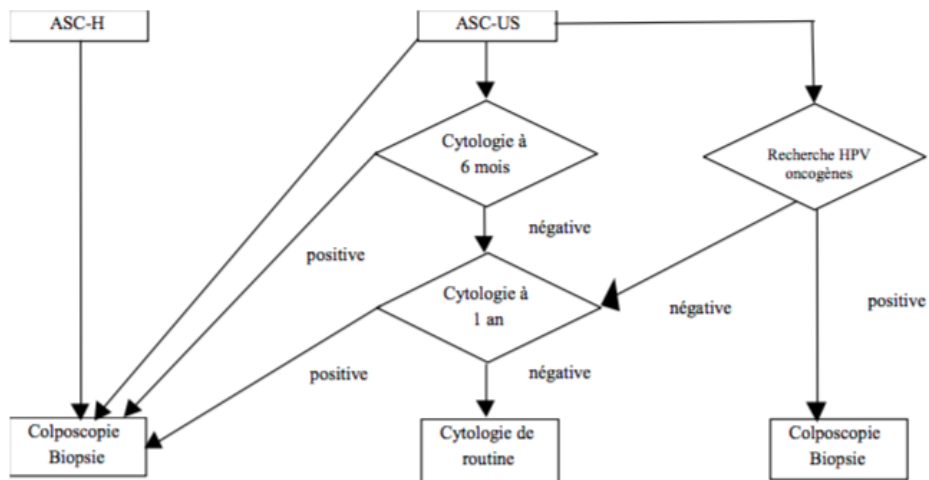


Figure 37. Conduite à tenir en cas de frottis anormal avec atypie de cellules malpighiennes (Anaes, 2002)

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

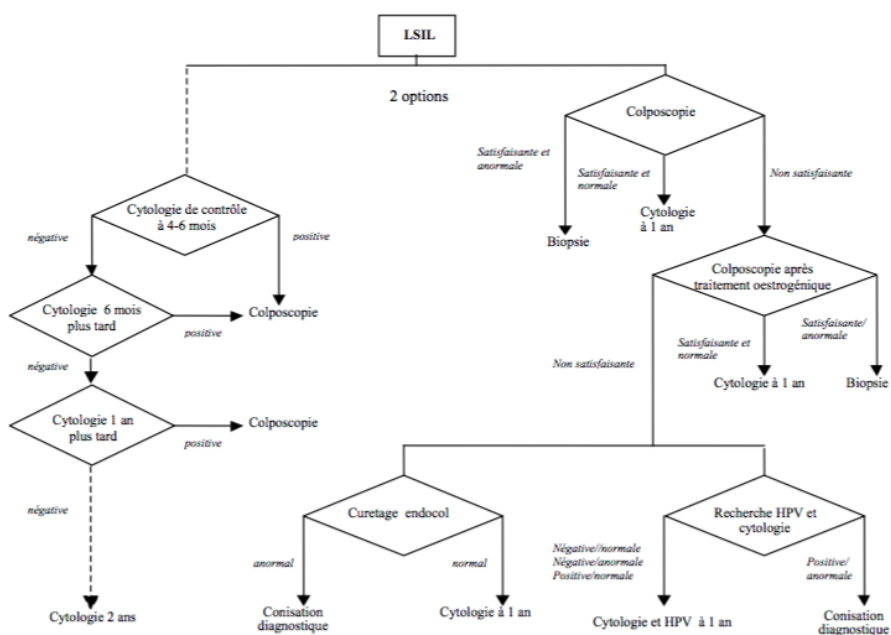


Figure 38. Conduite à tenir en cas de frottis anormal avec lésion malpighienne de bas grade (Anaes, 2002)

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

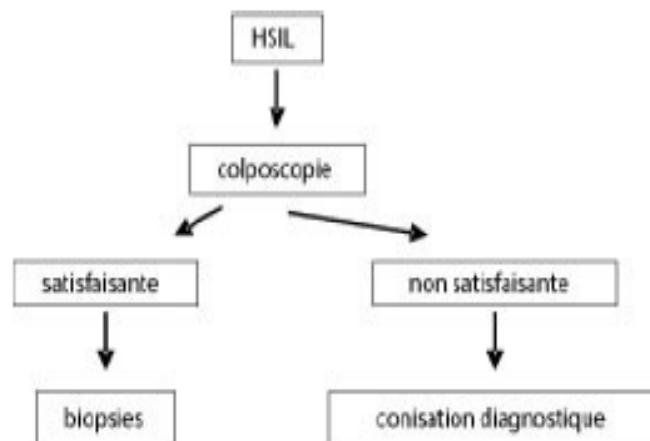


Figure 39. Conduite à tenir en cas de frottis anormal avec lésion malpighienne de haut grade (Anaes, 2002)

- 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

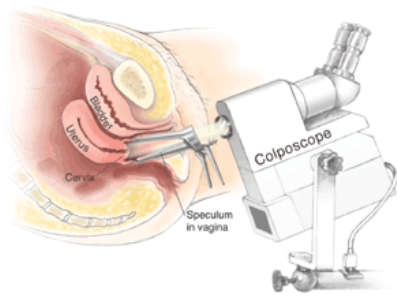


Figure 40. Examen de colposcopie à l'aide d'un colposcope

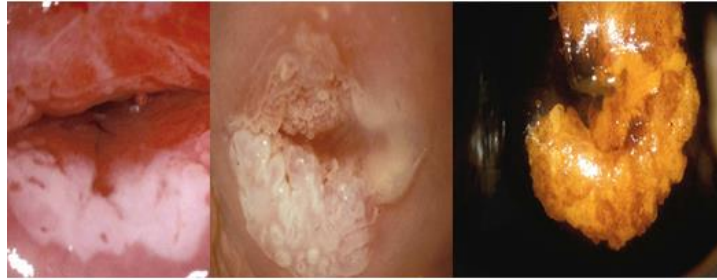


Figure 41. Images de col anormal en colposcopie (Monsonego)

○ 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]

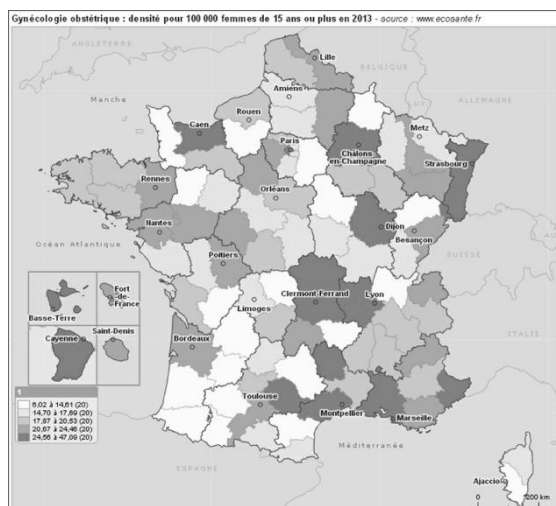


Figure 42. Densité de gynécologues-obstétriciens en France pour 100 000 femmes en 2013 (geoclip)

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 pourrait leur être proposé.

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. ÉTAT DES LIEUX, DIX ANS PLUS TARD, DE LA VACCINATION ANTI-HPV

La protection anti-HPV a débuté il y a environ cinquante ans, avec la découverte et la mise en place du FCU comme outil diagnostic 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)

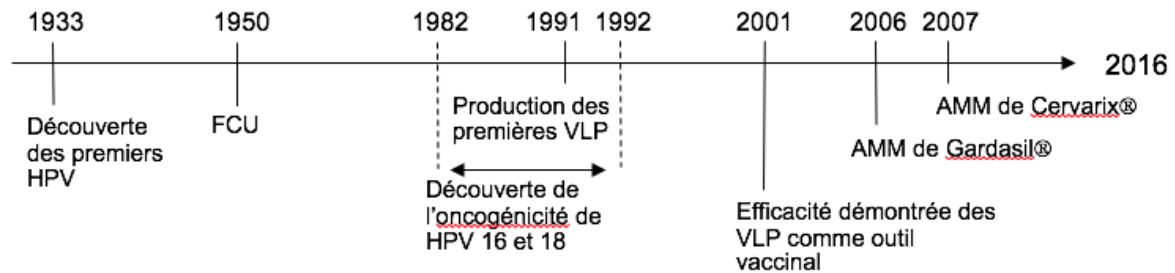


Figure 44 Chronologie de la prophylaxie anti-HPV

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

2.1. LES VACCINS PROPHYLACTIQUES

2.1.1. MISE AU POINT DE LA VACCINATION 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)

Plus précisément, le gène de la protéine L1 est introduit au sein d'une cellule eucaryote afin d'aboutir à la formation de VLP.

Ces VLP 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]

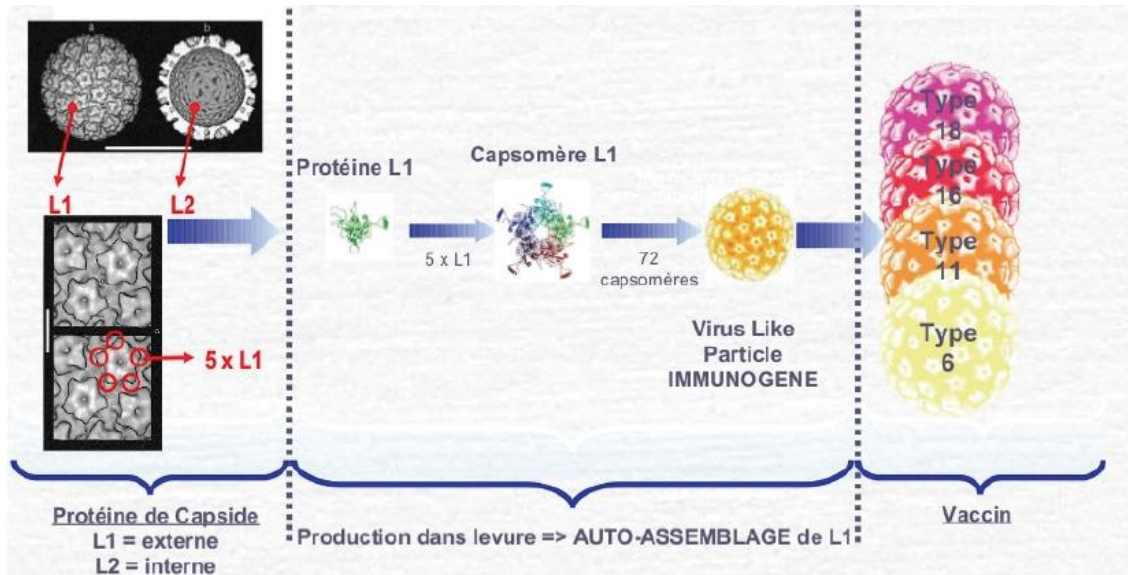


Figure 45. Procédé d'obtention des VLP par génie génétique (exemple du vaccin quadrivalent)

2.1.2. DEUX VACCINS : GARDASIL® ET CERVARIX®

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.

2.1.3. 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.

2.1.3.1. 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.

2.1.3.2. 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.

2.1.4. LES COHORTES D'ÉTUDES

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.

2.1.4.1. ÉTUDES MENÉES POUR GARDASIL®

2.1.4.1.1. LA COHORTE PPE : « PER PROTOCOL EFFICACY »

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.

Il s'agit là de la population cible idéale concernant la vaccination de routine, une population naïve vis à vis des HPV vaccinaux pendant tout le schéma vaccinal.

2.1.4.1.2. LA COHORTE MITT-2 : « MODIFIED INTENTION TO TREAT »

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.

Il s'agit là d'une population potentiellement infectée à partir du 1^{er} jour de l'étude, soit une population plus proche de la réalité.

2.1.4.1.3. LA COHORTE ITT : « INTENTION TO TREAT »

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.

Cette cohorte représente la population potentiellement déjà infectée par HPV avant l'injection vaccinale. Elle peut-être rapprochée de la population vaccinée plus tardivement.

2.1.4.2. ÉTUDES MENÉES POUR CERVARIX®

2.1.4.2.1. LA COHORTE ATP : « ACCORDING TO PROTOCOL »

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.

Il s'agit là de la population cible idéale concernant la vaccination de routine, une population naïve vis à vis des HPV vaccinaux pendant tout le schéma vaccinal. Elle correspond à la cohorte *PPE* de Gardasil®.

2.1.4.2.2. LA COHORTE TVC-1 : « TOTAL VACCINATED COHORT -1 »

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.

Il s'agit là d'une population potentiellement infectée à partir du 1^{er} jour de l'étude. Elle se rapproche de la cohorte *MITT-2* de Gardasil®.

2.1.4.2.3. LA COHORTE TVC : « TOTAL VACCINATED COHORT »

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,

Cette cohorte représente la population potentiellement déjà infectée par HPV avant l'injection vaccinale. Elle peut-être rapprochée de la population vaccinée plus tardivement.

Elle se rapproche de la cohorte *ITT* de Gardasil®.

2.2. LA RÉPONSE IMMUNITAIRE POST-VACCINALE

2.2.1. LES TECHNIQUES DE DOSAGE DE L'IMMUNOGÉNITÉ

Il n'existe pas de technique standard d'évaluation de la réponse immunitaire. Dans la plupart des essais cliniques, les deux laboratoires commerçants ont chacun utilisé leur propre technique de référence, ce qui rend les comparaisons directes délicates.

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)

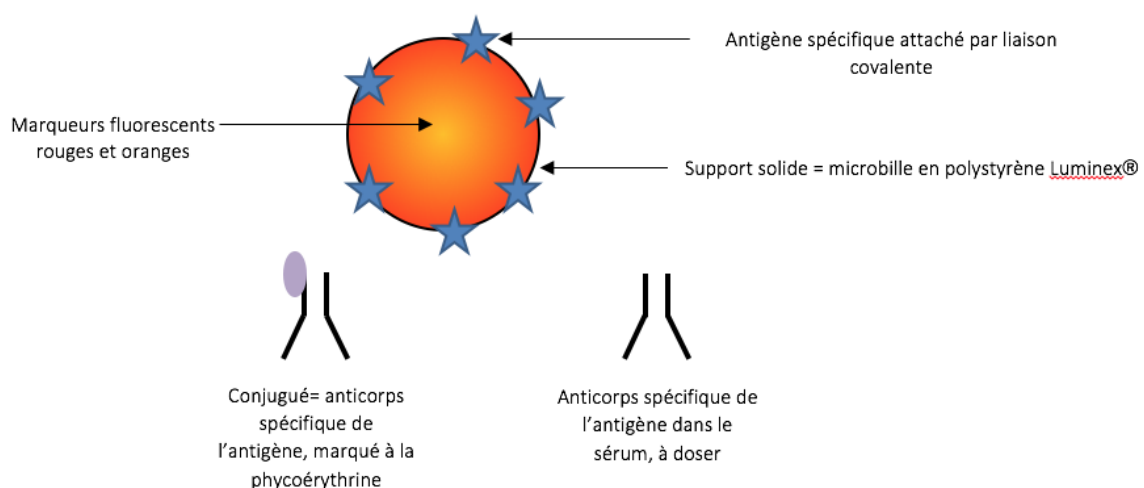


Figure 47. Principe de la technique cLIA

La combinaison de dix niveaux de concentration d'un fluorochrome orange et d'un fluorochrome rouge en quantités différentes permet en théorie d'obtenir cent types

de billes de niveaux de fluorescence différents chacune. Chaque type de bille est recouvert d'un antigène particulier (ici VLP 6/11/16/18) dont on recherche l'existence dans le sérum d'autoanticorps correspondants.

On incorpore dans le même puits les différentes billes avec l'échantillon de sérum, puis avec le conjugué. Le système de mesure utilisé est un fluorimètre de flux. (Figure 48) Chaque bille va passer simultanément dans les faisceaux de deux lasers.

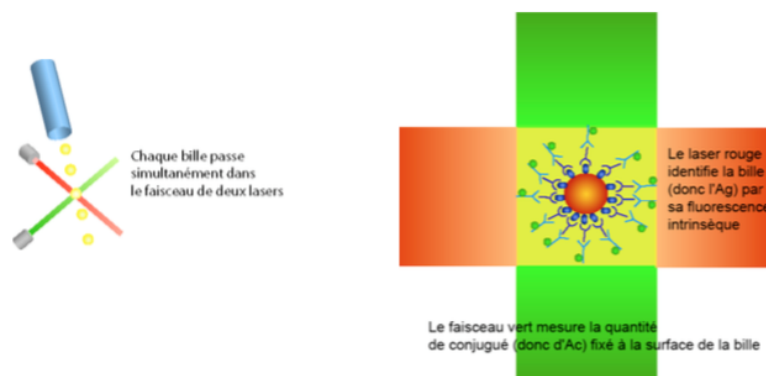


Figure 48. Fluorimètre de flux

Le premier laser est un laser de couleur rouge, qui va exciter les colorants internes de la microbille, ce qui va permettre d'identifier la bille et donc l'antigène la recouvrant grâce à sa fluorescence intrinsèque.

Le deuxième laser est de couleur verte, il permet l'analyse du fluorochrome du conjugué qui s'est fixé à la surface de la bille au cours de la réaction, ce qui reflète la quantité d'anticorps fixé sur l'antigène.

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.[22]

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 49) [23]

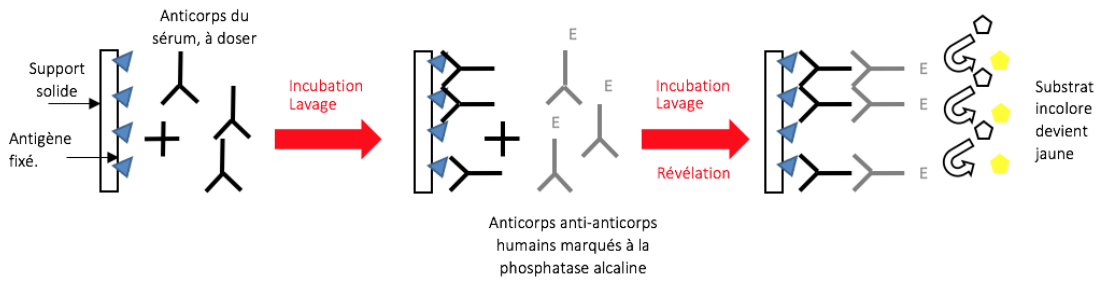


Figure 49. Principe du test ELISA

Il s'agit d'une technique très sensible, rapide et reproductible pouvant être automatisée.

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 50) [24]

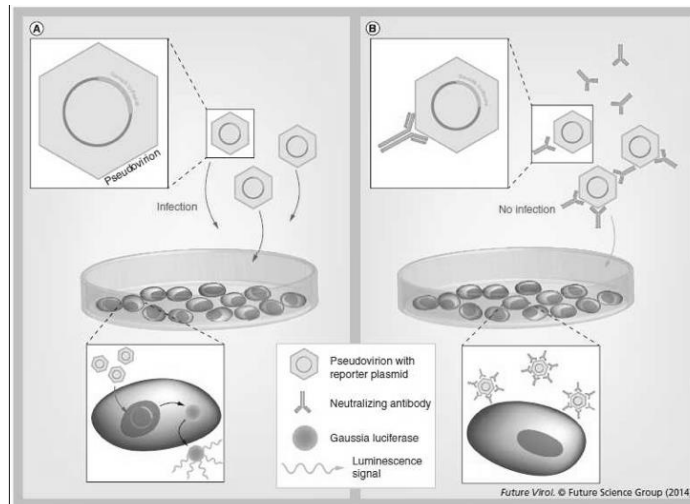


Figure 50. Principe de la technique PBNA

Une forte corrélation a été démontrée entre ce test et le test ELISA dans les études menées par GSK.[25]

2.2.2. IMMUNOGÉNÉCITÉ

2.2.2.1. DÉFINITION

L'immunogénécité 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 inclus 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'immunogénécité 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. En effet, le virus a appris à échapper à la vigilance de notre système immunitaire au cours de plusieurs siècles de coévolution. Ce qui a pour conséquence, l'atténuation de nos réponses immunitaires visant à combattre, voire éradiquer, le virus après une infection naturelle.

Malgré tout, dans 90% des cas une infection primaire au virus HPV est éliminée. Environ 8 mois après cette primo-infection, on détecte dans le sérum des personnes infectées la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1 ainsi que des IgG et des IgA au niveau des sécrétions cervico-vaginales, mais à faible niveau.

Bien qu'une infection naturelle puisse conduire à une séroconversion, chez certains sujets ces niveaux d'anticorps naturels semblent insuffisants pour une protection à long terme et peut alors engendrer un risque de sensibilité ultérieure.

[26]

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 51) [27] [26], (étude Merck HPV-007) (Figure 52) [28]

	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 51. Valeurs de référence d'une infection naturelle selon le type d'hpv, méthode 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 52. 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 [29] 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.

2.2.2.3. RÔLE DES ANTICORPS NEUTRALISANTS

La neutralisation est l'un des principaux mécanismes des anticorps pour assurer l'immunité. Pour pénétrer dans les cellules, les virus et les bactéries intracellulaires se lient à des molécules spécifiques de la surface de la cellule cible. En se liant aux pathogènes, les anticorps peuvent empêcher cette liaison, on dit alors qu'ils neutralisent le pathogène, ce sont des « anticorps neutralisants ».[30]

2.2.2.4. CORRÉLATION ENTRE LES IgG DU SÉRUM ET CELLES RETROUVÉES AU NIVEAU DES SÉCRÉTIONS CERVICO-VAGINALES

Il existe une forte corrélation entre les anticorps anti-HPV 16 et 18 du sérum et des sécrétions cervico-vaginales quelque soit l'âge. En effet, les anticorps induits par la vaccination sont capables de transsuder à travers l'épithélium cervical depuis le sérum. (Figure 53) [31]

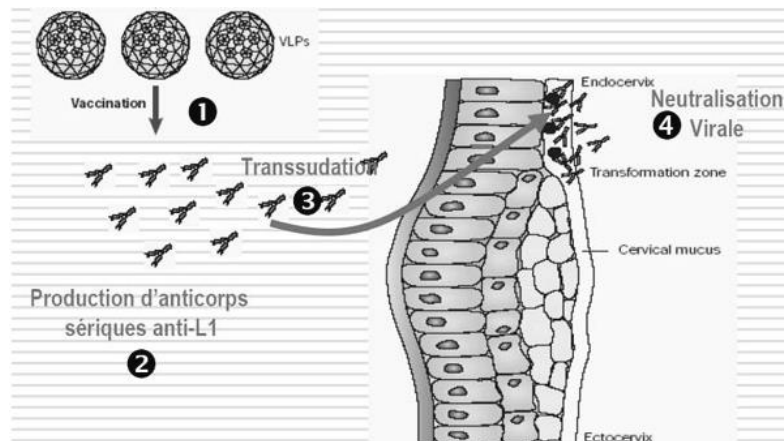


Figure 53. Transsudation des IgG du sérum vers la muqueuse cervicale (Cuminatto n.d.)

Cette corrélation a été démontrée dans une étude menée par le laboratoire GSK. (Figure 54) [32] Cette étude a été réalisée chez des jeunes femmes de 15 à 55 ans, séparées en trois groupes selon les âges : 15-25 ans, 26-45 ans et 46-55 ans.

Nous rendons ici compte des résultats à 24 mois, soit 2 ans, après l'administration de la première dose de vaccin.

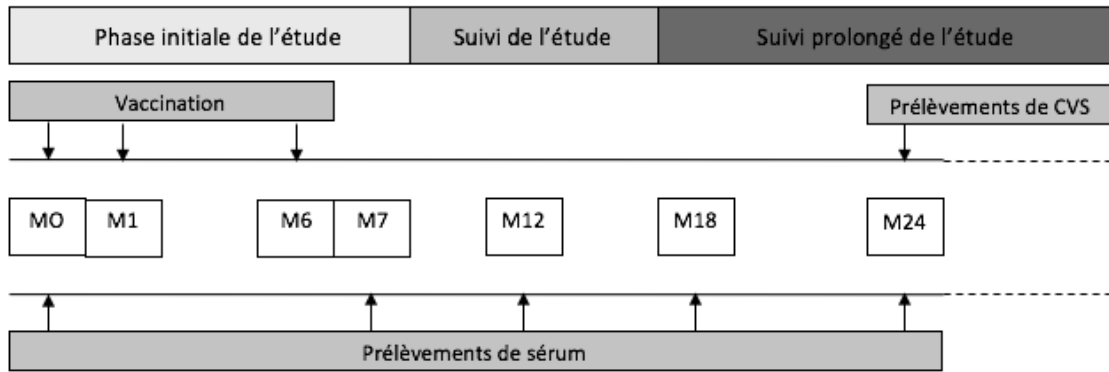


Figure 54. Plan de l'étude : dates de vaccination et de prélèvements sanguins et cervicaux sur 24 mois (Schwarz et al. 2009)

Cette étude comportait au départ un échantillon de 667 femmes, dont 666 ont reçues au moins une dose du vaccin bivalent (cohorte TVC). Au mois 24, 531 femmes étaient incluses dans le suivi. (Figure 55)

	15-25 yo	26-45 yo	46-55 yo
	Total vaccinated cohort n = 229	Total vaccinated cohort n = 226	Total vaccinated cohort n = 211
Month 7	ATP immunogenicity cohort n = 224	ATP immunogenicity cohort n = 219	ATP immunogenicity cohort n = 201
Month 12	Extension total vaccinated cohort n = 213 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 208	Extension total vaccinated cohort n = 221 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 214	Extension total vaccinated cohort n = 201 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 195
Month 18	Extension total vaccinated cohort n = 169 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 169	Extension total vaccinated cohort n = 175 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 169	Extension total vaccinated cohort n = 180 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 176
Month 24	Extension total vaccinated cohort n = 169 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 166	Extension total vaccinated cohort n = 181 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 178	Extension total vaccinated cohort n = 181 ↓ ATP cohort for immunogenicity n = 176

Figure 55. Population de l'étude jusqu'à 24 mois (Schwarz et al. 2009)

Pour chaque type d'HPV présent dans le vaccin et pour chaque groupe d'âge, la corrélation a été calculée selon le coefficient de corrélation de Pearson (noté R) prenant comme variables aléatoires le ratio de la concentration en IgG du sérum sur la concentration en IgG totales et le ratio de la concentration en IgG des sécrétions cervico-vaginales sur la concentration en IgG totales. (Figure 56) (Figure 57)

Le coefficient de corrélation entre deux variables aléatoires réelles X et Y ayant chacune une variance, noté $\text{Cor}(X,Y)$ ou simplement r_P , est défini par :

$$\text{Cor}(X, Y) = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y}$$

où $\text{Cov}(X, Y)$ désigne la covariance des variables X et Y, σ_X et σ_Y leurs écarts types. Les valeurs sont comprises entre -1 et +1. Plus le coefficient est proche des valeurs

extrêmes -1 et +1, plus la corrélation entre les variables est forte ; on emploie simplement l'expression « fortement corrélées » pour qualifier les deux variables. Une corrélation égale à 0 signifie que les variables ne sont pas corrélées.

À M24 :	Pour les Ac anti-HPV 16	Pour les AC anti-HPV 18
15-25 ans	R=0,9031	R=0,9114
26-45 ans	R=0,7280	R=0,8235
46-55 ans	R=0,8753	R=0,9328

Figure 56. Calculs des coefficients de corrélation pour chaque groupe d'âge pour HPV 16 et 18 (Schwarz et al. 2009)

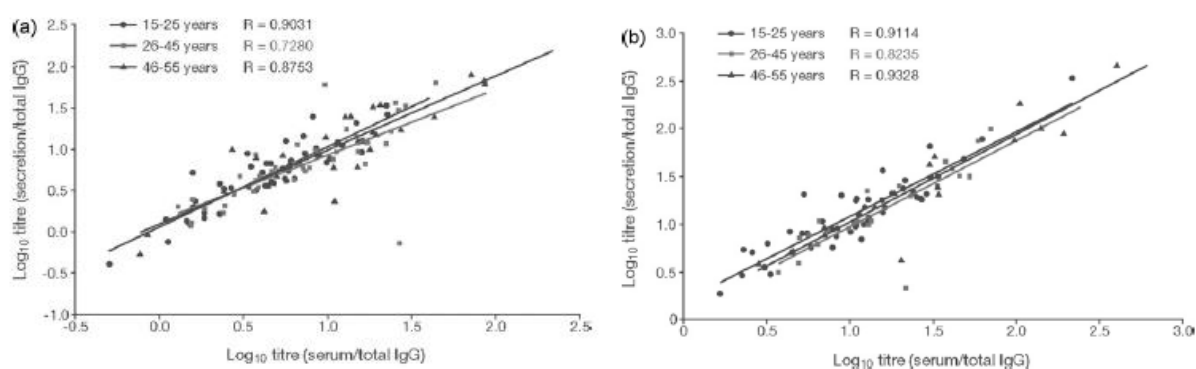


Figure 57. Représentation linéaire des corrélations entre sérum et sécrétions cervico-vaginales a) pour HPV 16 b) pour HPV 18 (Schwarz et al. 2009)

24 mois après la première dose de vaccin, on retrouve des niveaux élevés d'anticorps HPV-16 et 18 à la fois dans le sérum et dans les sécrétions cervico-vaginales, et ce quel que soit l'âge (même chez les femmes ménopausées). Au vu des résultats de calculs de la corrélation (Figure 56), on peut dire que les IgG du sérum transsudent vers l'épithélium cervical afin d'y conférer une immunité locale spécifique et ce jusqu'à au moins deux ans.[32]

Une autre étude menée chez des jeunes filles de 10 à 25 ans a été effectuée jusqu'à 48 mois, soit 4 ans après avoir reçu la première dose de vaccin. Au départ, 616 sujets ont reçu au moins une dose de vaccin (cohorte TVC) dont 220 jeunes filles ont atteint le mois 48. Pour une question d'éthique, les échantillons de sécrétions cervico-vaginales n'ont été recueillis que chez les jeunes filles de 15 à 25 ans. (Figure 57)

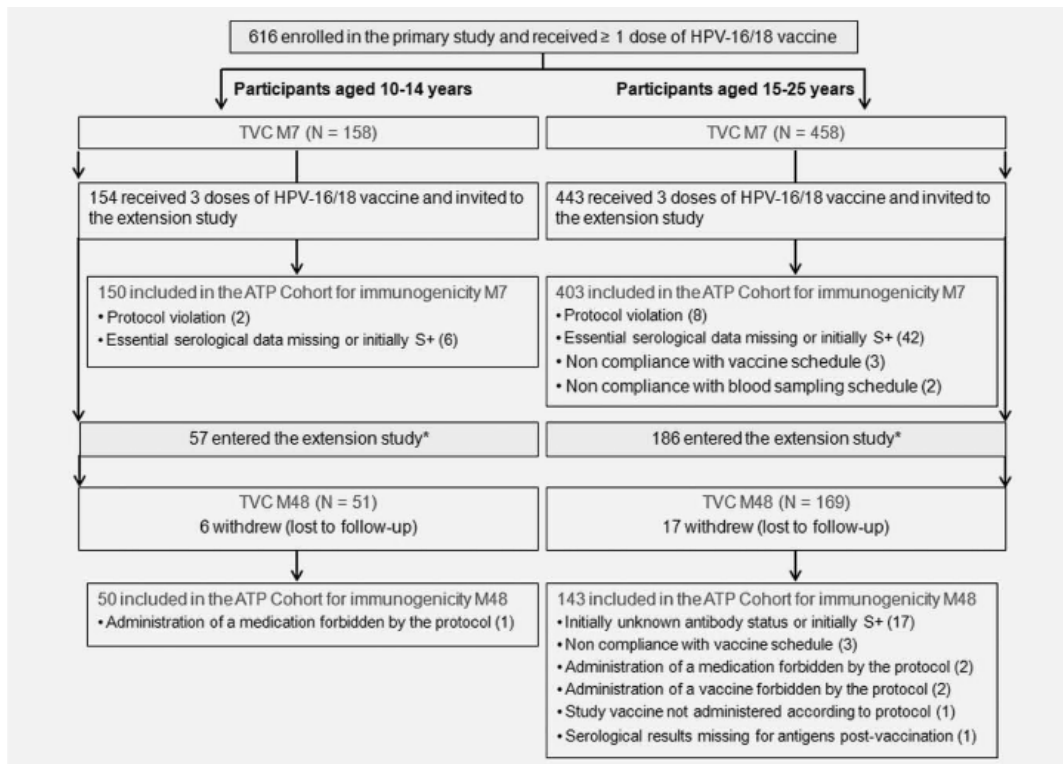


Figure 58. Population de l'étude jusqu'à 48 mois (Petäjä et al. 2011)

Au mois 48, les échantillons de sécrétions cervico-vaginales ont été recueillis chez 69 et 66 sujets pour la détection respective d'anticorps anti-HPV 16 et 18 dont 84,1% et 69,7% se sont révélés positifs respectivement pour les anticorps anti-HPV 16 et 18. (Figure 59)

	<i>Ac anti-HPV 16</i>		<i>Ac anti-HPV 18</i>	
	<i>Séroconversion (%)</i>	<i>GMT (EL.U/ml)</i>	<i>Séroconversion (%)</i>	<i>GMT (EL.U/ml)</i>
<i>Sujets sans détection d'IgG dans les sécrétions</i>	100	393,7	100	211,6
<i>Sujets avec détection d'IgG dans les sécrétions</i>	100	1260,8	100	682,0

Figure 59. Tableau comparatif à M48 de la réponse en anticorps dans le sérum chez des femmes avec ou sans détection d'igg dans les cvs (Petäjä et al. 2011)

On remarque ici que les sujets ayant des anticorps détectables dans leurs sécrétions vaginales présentent des titres d'anticorps beaucoup plus élevés dans leur sérum que ceux chez qui rien n'est détecté dans les sécrétions. Cela suggère que la transsudation des IgG vers la muqueuse cervicale est fonction de la quantité d'IgG présente dans le sérum.

Une forte corrélation est maintenue jusqu'à la fin de l'étude, à la fois pour HPV-16 et 18. (Figure 60) (Figure 61) Cela signifie que la transsudation des IgG depuis le sérum est durable, jusqu'à au moins 4 ans après l'injection de la première dose de vaccin. [33]

À M48 :	Pour les Ac anti-HPV 16	Pour les Ac anti-HPV 18
15-25 ans	R=0,8374	R=0,8986

Figure 60. Coefficients de corrélation calculés pour HPV-16 et HPV-18 (Petäjä et al. 2011)

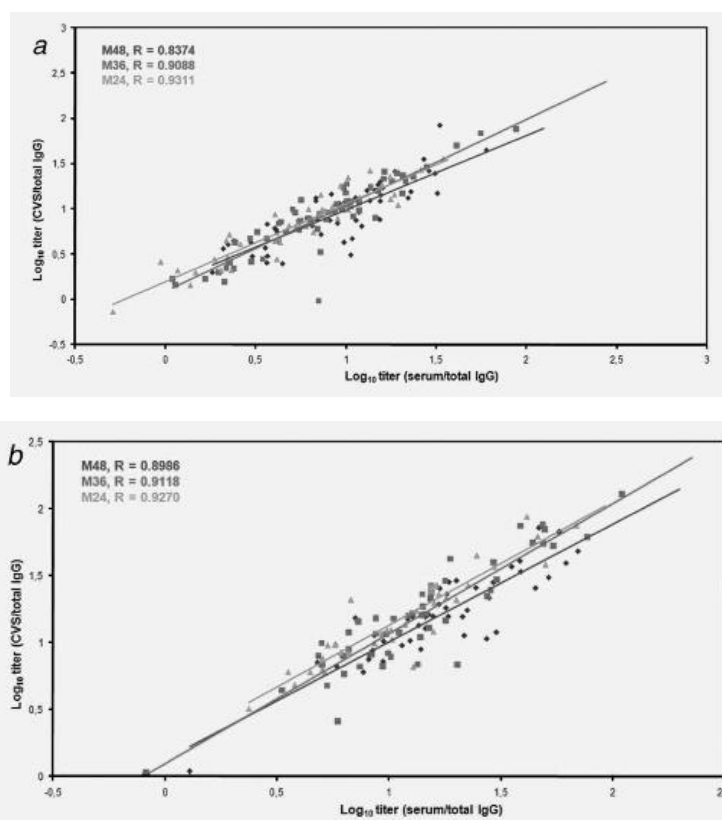


Figure 61. Représentation linéaire des corrélations entre sérum et sécrétions cervico-vaginales a) pour HPV-16 b) pour HPV-18 (Petäjä et al. 2011)

2.2.3. AMPLÉUR ET DURÉE DE 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®

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 mois (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).[34] (Figure 62)

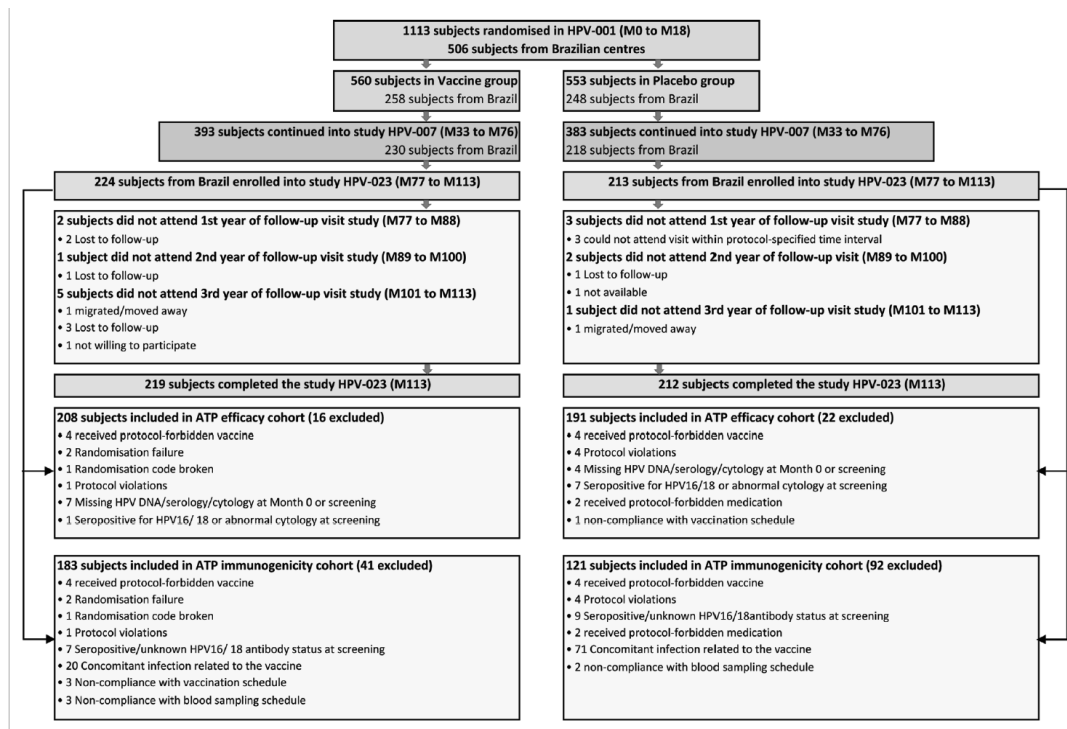


Figure 62. Population de l'étude HPV023 (Naud et al. 2014)

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 63 et 64)

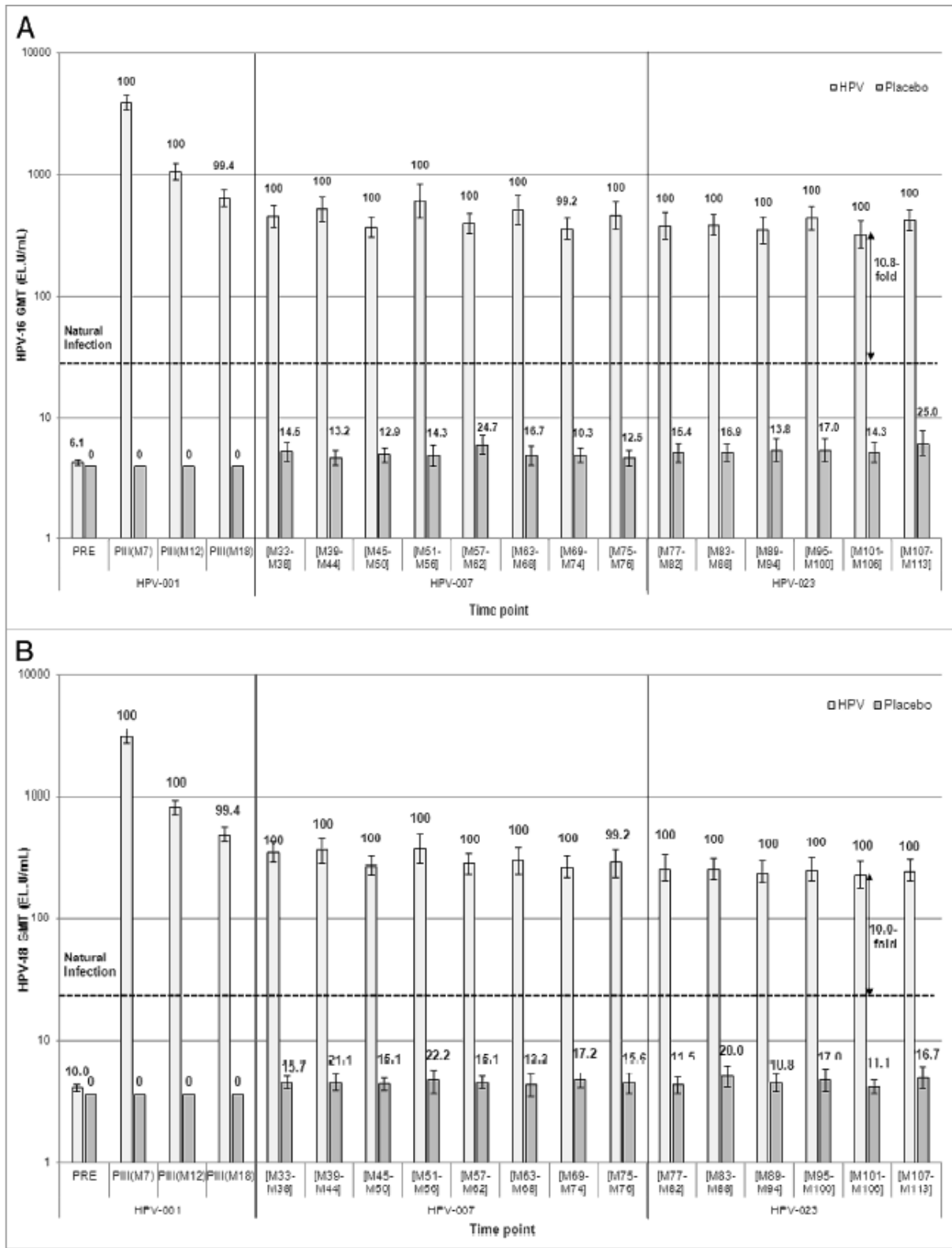


Figure 63. Taux de séropositivité et titres d'anticorps a) anti-HPV 16 et b) anti-HPV 18 sur 113 mois, mesurés par la méthode ELISA sur la cohorte ATP pour l'immunogénéicité (Naud et al. 2014)

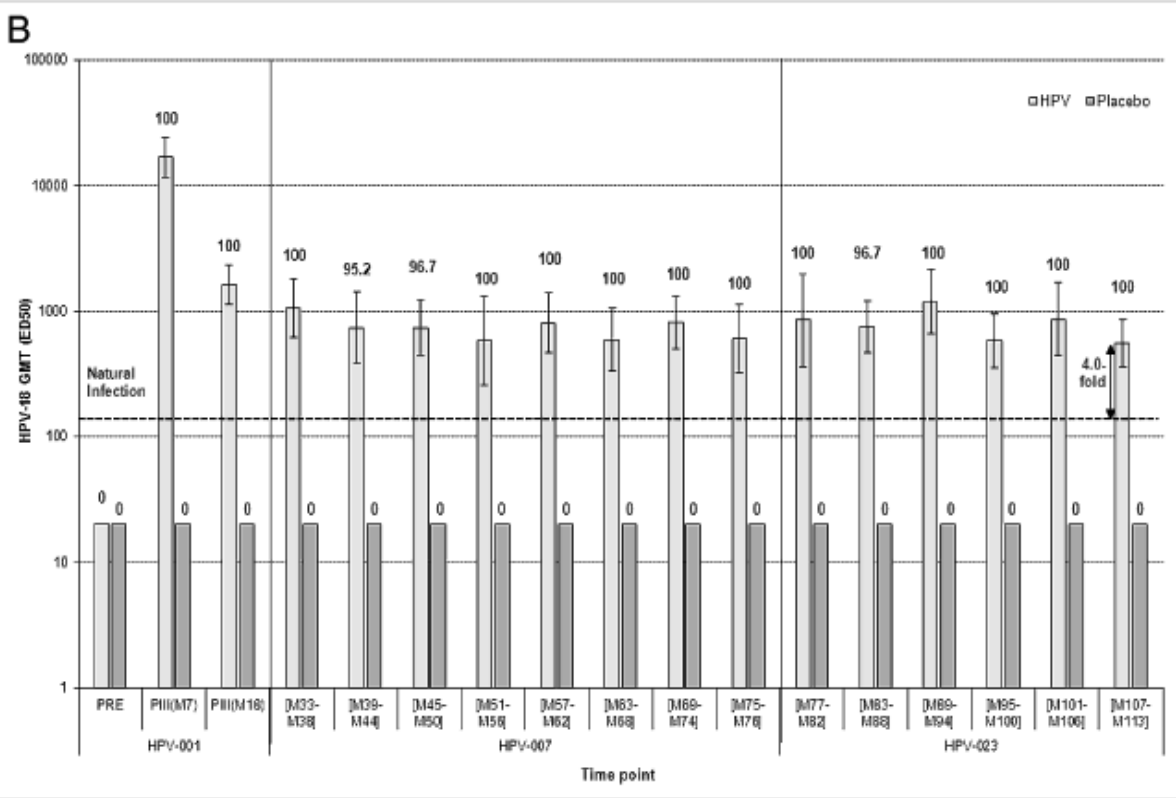
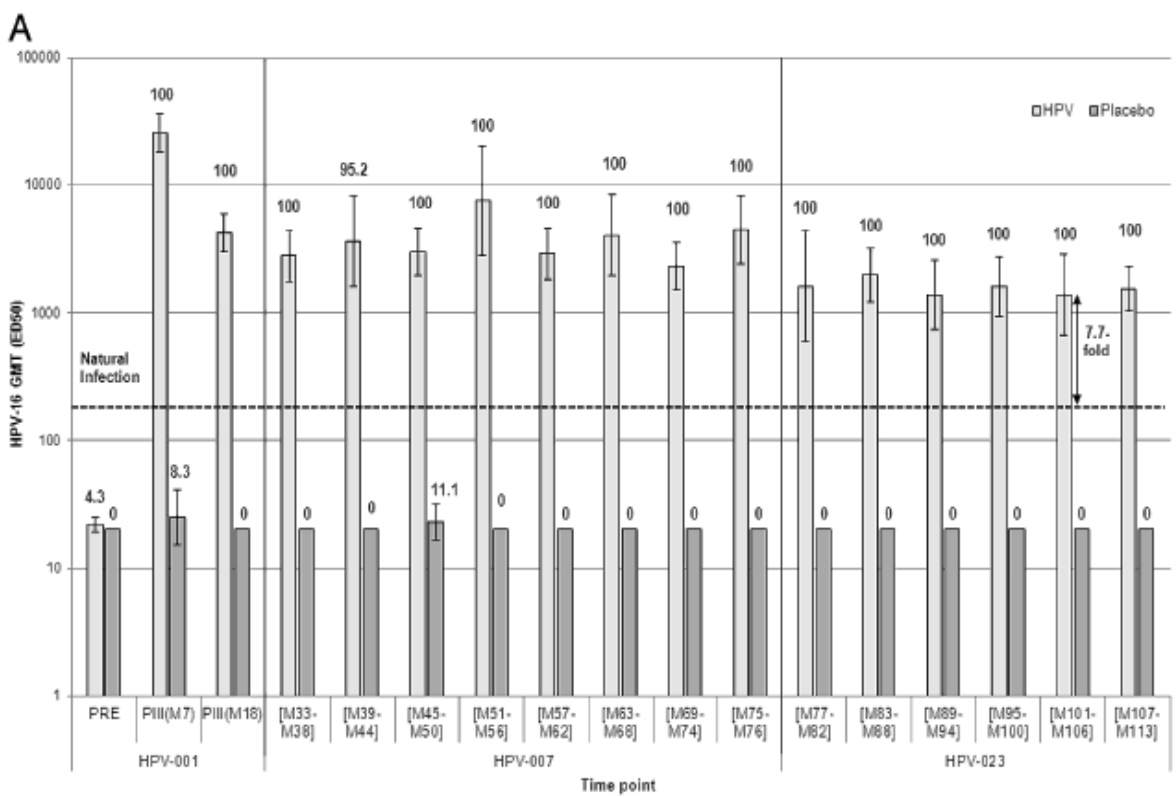


Figure 64. Taux de séropositivité et titres d'anticorps a) anti-HPV 16 et b) anti-HPV 18 sur 113 mois, mesurés par la méthode PBNA sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité (Naud et al. 2014)

Les titres en anticorps IgG induits par le vaccin pour les deux génotypes présents dans 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 65)

DOSAGE PAR MÉTHODE ELISA (EL.U/ml)				
À M113 :	N	<i>[anticorps]_{Cervarix®}</i>	<i>[anticorps]_{infection naturelle}</i>	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	<i>[anticorps]_{Cervarix®}</i>	<i>[anticorps]_{infection naturelle}</i>	Ratios
Ac anti-HPV16	30	1549,8	180,1	7,7
Ac anti-HPV18		552,0	187,3	4

Figure 65. 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. [34]

2.2.3.2. GARDASIL®

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 FUTURE II) au moment de la vaccination et ayant été suivies jusqu'à 108 mois (n=2878 à la fin du protocole 015-020), soit 5 ans, après l'administration de la première dose lors du protocole 015-020 (sous-groupe du protocole 015). [35]28/04/2016 10:14:00 (Figure 66)

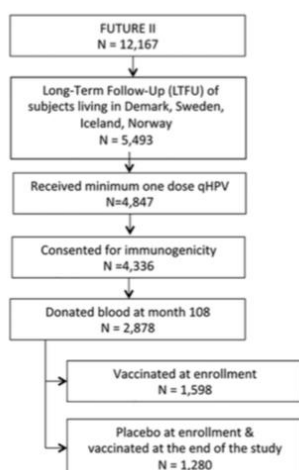


Figure 66. Population du protocole 015-020 (Nygård et al. 2015)

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. [36]

Les titres d'anticorps IgG 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 67)

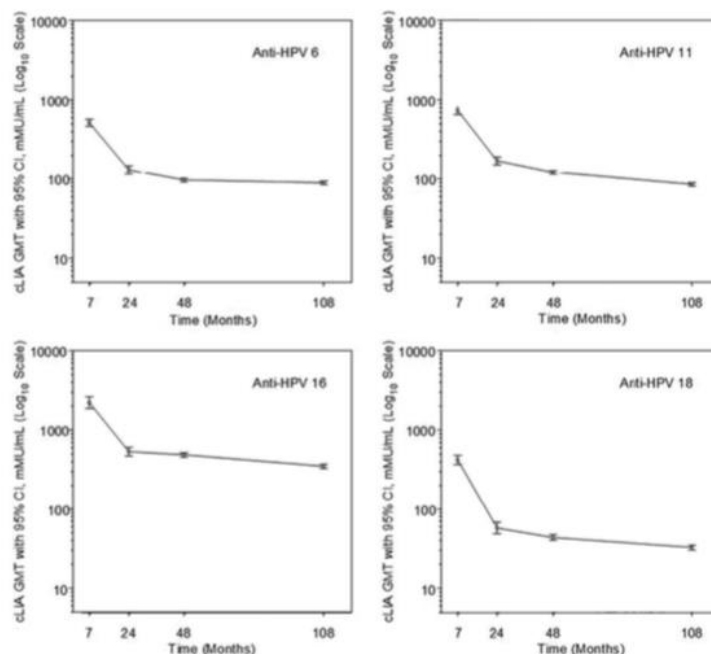


Figure 67. Cinétique des anticorps (cohorte ATP) jusqu'au mois 108 selon méthode cLIA (Nygård et al. 2015)

Au mois 108, les titres d'anticorps anti-HPV 16 demeurent plus de 10 fois supérieurs à ceux induits par une infection naturelle, et 1,5 fois supérieur pour les anticorps anti-HPV 6. Néanmoins concernant les anticorps anti-HPV 11 et 18, les concentrations se confondent avec celles induites par une immunité naturelle, considérée comme non protectrices. (Figure 68)

DOSAGE PAR MÉTHODE cLIA (mMU/ml)				
À M108 :	N	[anticorps] Gardasil®	[anticorps] infection naturelle	Ratios
Ac anti-HPV6	1233	89,3	60	1,5
Ac anti-HPV11	1233	85,2	95	0,9
Ac anti-HPV16	1178	348,3	31	11,2
Ac anti-HPV18	1331	32,5	38	0,9

Figure 68. Calcul des ratios des concentrations en anticorps à m108 dans la population vaccinée par gardasil comparé à ceux produits par une infection naturelle

2.2.4. EXTRAPOLATION DES DONNÉES

2.2.4.1. CHEZ LES PRÉ-ADOLESCENTES

2.2.4.1.1. CERVARIX®

L'étude HPV-012 a démontré la non-infériorité de l'immunogénicité du vaccin chez les 10-14 ans (n=150 à M7, cohorte ATP) comparée aux 15-25 ans (n=403 à M7, cohorte ATP). (Figure 69)

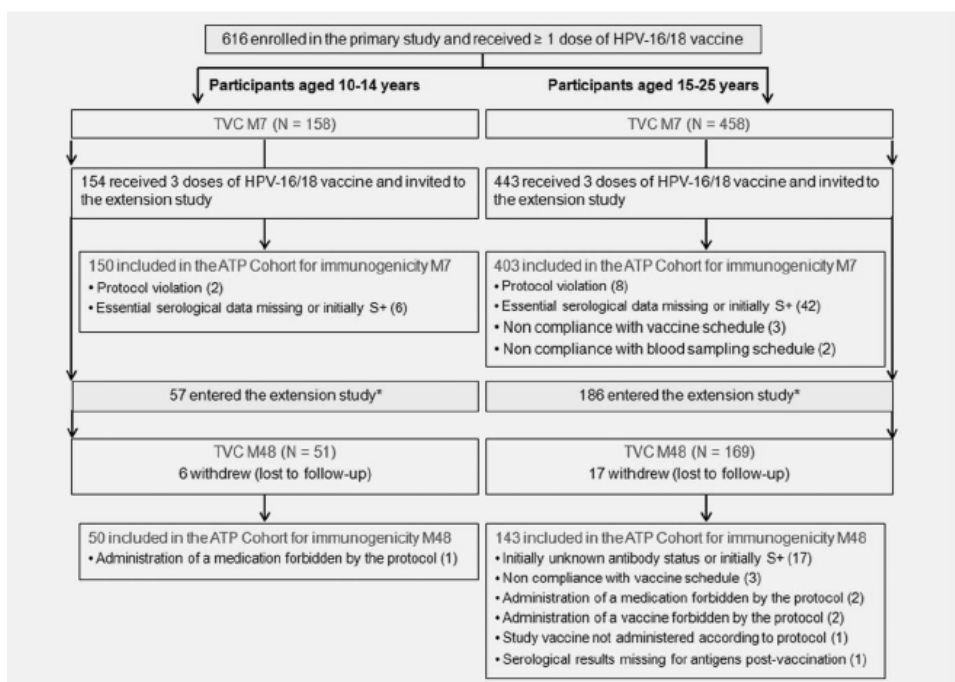


Figure 69. Population de l'étude HPV012 (Petäjä et al. 2011)

Au mois 7, soit un mois après l'injection de la troisième dose de vaccin, la séroconversion obtenue est de 100% chez tous les sujets vis-à-vis de HPV-16 et 18. Concernant les MGT, elles sont au moins 2 fois supérieures chez les sujets âgés de 10 à 14 ans que chez les jeunes femmes de 15 à 25 ans initialement séronégatives. (Figure 70) [33]

À M7 :	10-14 ans			15-25 ans			Ratios
	N	MGT (EL.U/ml)	Séroconversion (%)	N	MGT (EL.U/ml)	Séroconversion (%)	
Ac anti-HPV-16 :	143	17272,5	100	118	7438,9	100	2,3
Ac anti-HPV-18 :	141	6863,8	100	116	3070,1	100	2,2

Figure 70. 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 M7 (Petäjä et al. 2011)

La non-infériorité entre les deux groupes concernant les MGT est démontrée, si la valeur des ratios des MGT (10-14ans/15-25ans) est supérieure à 0,5 (limite prédéfinie). Quant aux taux de séropositivité, la non-infériorité est démontrée si la différence des taux (10-14ans-15-25ans) est inférieure à 10% (limite prédéfinie).

Cette étude a été poursuivie jusqu'à 48 mois, soit 4 ans, après l'administration de la première dose de vaccin chez 243 sujets de 10 à 25 ans. (Figure 69)

Au mois 48, la séroconversion reste à 100% chez tous les sujets vis-à-vis des deux génotypes d'HPV présents dans le vaccin, et les titres d'anticorps restent 2 fois supérieurs chez les 10-14 ans comparativement aux sujets de 15-25 ans. (Figure 71)

À M48 :	10-14 ans			15-25 ans			Ratios
	N	MGT (EL.U/ml)	Séroconversion (%)	N	MGT (EL.U/ml)	Séroconversion (%)	
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 71. 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)

La non-infériorité entre les deux groupes concernant les MGT est démontrée, si la valeur des ratios des MGT (10-14ans/15-25ans) est supérieure à 0,5 (limite prédéfinie). Quant aux taux de séropositivité, la non-infériorité est démontrée si la différence des taux (10-14ans-15-25ans) est inférieure à 10% (limite prédéfinie).

Ces résultats montrent que Cervarix® induit une meilleure réponse immunitaire lorsqu'il est administré chez les jeunes filles de 10-14 ans comparativement aux jeunes femmes de 15-25 ans. (Figure 72) [33]

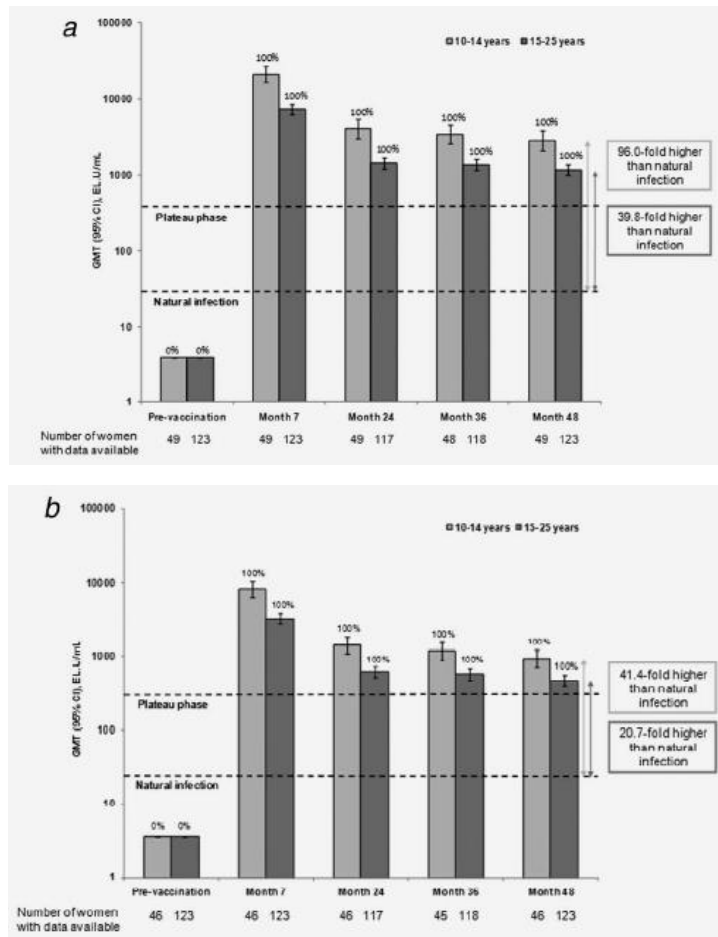


Figure 72. MGT des anticorps A) anti-HPV 16 ET B) anti-HPV 18 sur 48 mois chez les 10-14 ans et les 15-25 ans (Petäjälä et al. 2011)

L'étude HPV-013 est une autre étude menée par le laboratoire GSK chez des préadolescentes de 10-14 ans afin d'évaluer l'immunogénicité de Cervarix® dans cette population. Cette étude a été menée jusqu'à 120 mois, soit 10 ans, après la première dose de vaccin.(Figure 73)

À M120 :	N	GMT (U.EL/mL)	Séroconversion (%)
Ac anti-HPV 16	393	1589,9	100
Ac anti-HPV 18	395	597,2	100

Figure 73. Données d'immunogénicité à M120 chez des femmes initialement séronégatives

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 jusque au moins M120. (Figure 74)

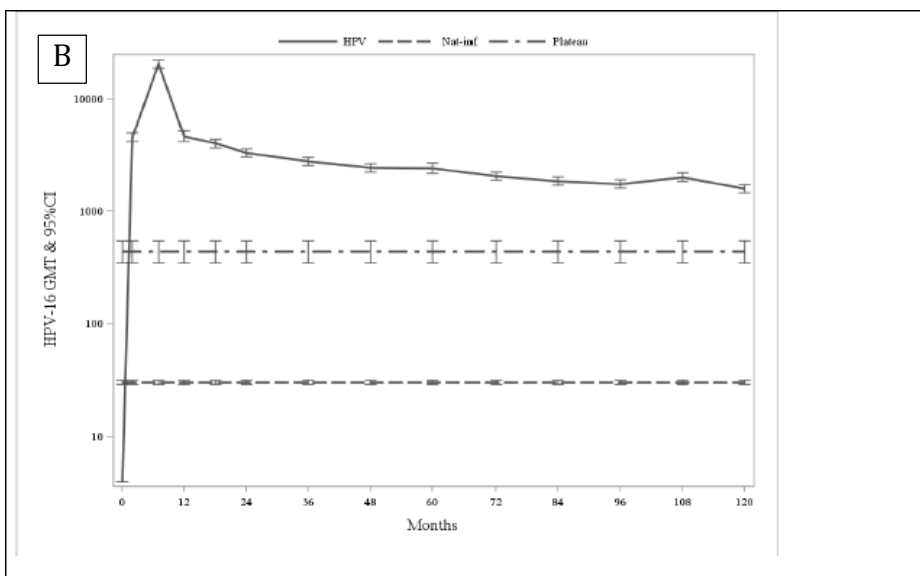
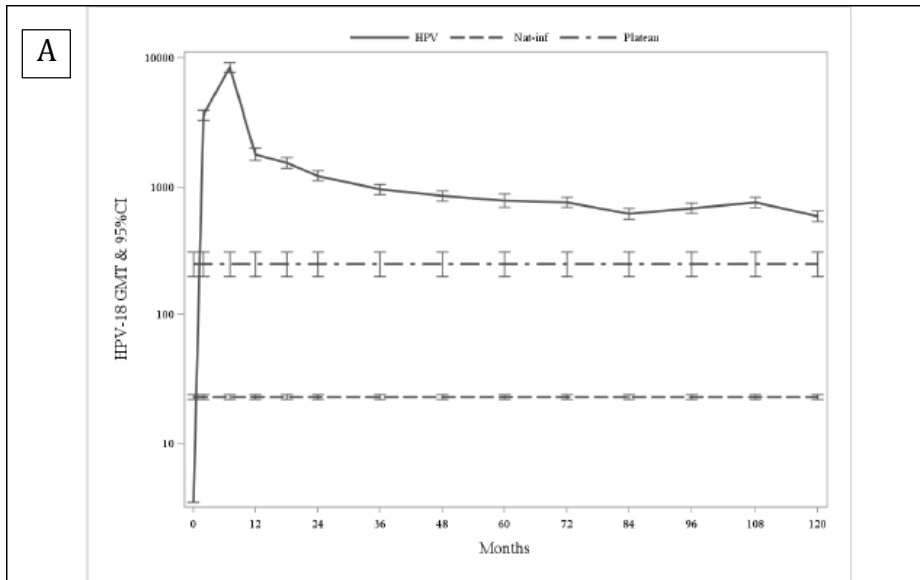


Figure 74. Courbes des titres en anticorps a) anti-HPV 16 et b) anti-HPV 18 chez les pré-adolescentes comparés aux femmes ayant éliminé une infection naturelle

Le plateau obtenu dans cette population reste largement supérieur à celui obtenu par des femmes ayant naturellement éliminé l'infection à HPV. (Figure 75)

DOSAGE PAR MÉTHODE ELISA (U.EL/ml)			
À M120 :	$[anticorps]_{Cervarix®}$	$[anticorps]_{infection\ naturelle}$	Ratios
Ac anti-HPV16	1589,9	29,8	53,3
Ac anti-HPV18	597,2	22,6	26,3

Figure 75. Calcul des ratios des concentrations en anticorps à M120 dans la population vaccinée par Cervarix® comparé à ceux produits par une infection naturelle

2.2.4.1.2. GARDASIL®

Le protocole HPV V501-016 est une étude dont l'objectif a été de démontrer la non-infériorité de l'immunogénicité du vaccin chez les 10-15 ans (n= 506, cohorte PPI) par rapport aux 16-23 ans (n=513, cohorte PPI). (Figure 76)

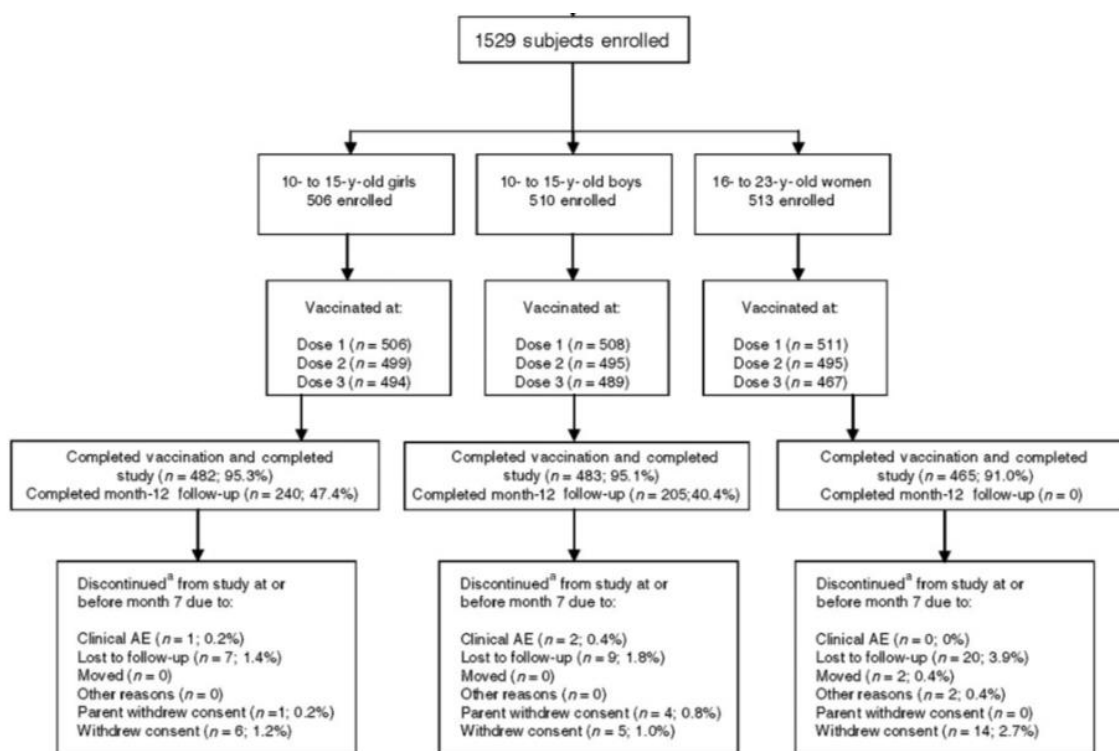


Figure 76. Population du protocole V501-016 (Block et al. 2006)

Seuls les résultats au mois 7 ont été publiés [37] (Figure 77)

À M7 :	10-15 ans			16-23 ans			Ratio des GMT	Ratio des S(%)
	N	GMT (mMU/ml)	S (%)	N	GMT (mMU/ml)	S (%)		
Ac anti-HPV6 :	423	959	100	320	575	100	1,67	0
Ac anti-HPV11 :	423	1220	100	320	706	100	1,73	0
Ac anti-HPV16 :	424	4697	100	306	2548	100	1,84	0
Ac anti-HPV18 :	426	916	100	340	453	99,1	2,02	0,9

Figure 77. 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)

On observe, pour chaque type d'HPV, des GMT de 1,67 à 2,02 fois supérieurs chez les femmes de 10-15 ans que chez celles âgées de 16 à 23 ans. Les limites inférieures des IC à 95% de chaque groupe étant >0,5 on en conclue quant à la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les 10-15 ans pour ce qui est des titres d'anticorps.

Tous les taux de séroconversion à M7 sont >99%. Les limites inférieures des IC à 95% de chaque tranche d'âge étant >-5%, on en conclue quant à la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les 10-15 ans pour ce qui est de la séroconversion.

Le Protocole HPV V501-018 est une autre étude menée par le laboratoire Merck chez de jeunes adolescents âgées de 9 à 15 ans (n= 1179, cohorte PPI) au moment de la vaccination et suivies pendant 126 mois, soit 10,5 ans, afin d'évaluer l'immunogénicité du vaccin dans cette population. (Figure 78)

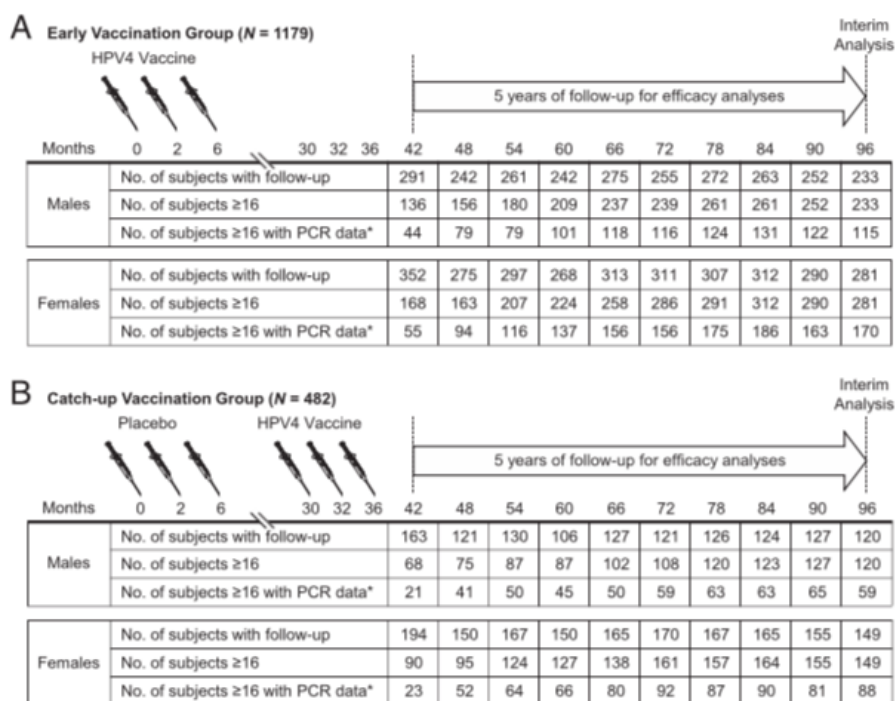


Figure 78. Population du protocole V501-018 (Ferris et al. 2014)

Les résultats présentés sont ceux obtenus au mois 96 après la première dose de vaccin, et nous ne prendrons en compte dans cette partie que les résultats obtenus chez les jeunes filles. (Figure 79) [38]

À M96 :	N	GMT (mMu/ml)	S(%) cLIA	S(%)IgG
Ac anti-HPV6 :	242	77,7	91,3	96,8
Ac anti-HPV11 :	242	72,7	90,9	92,2
Ac anti-HPV16 :	240	353,0	97,9	100
Ac anti-HPV18 :	241	41,8	66,8	92,1

Figure 79. Taux d'anticorps anti-HPV 6/11/16/18 et de séroconversion chez les 9-15 ans à M96 (Ferris et al. 2014)

Les taux de séropositivité au mois 96 restent >60% (méthode cLIA) et >88% (méthode IgG totale) dans cette population. Ce qui indique que la réponse immunitaire est maintenue pendant au moins 8 ans après le schéma complet de vaccination.

Les MGT en IgG 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®.

2.2.4.2. CHEZ LES PLUS DE 26 ANS

2.2.4.2.1. CERVARIX®

L'étude HPV-015 est une étude de phase III menée chez des femmes âgées de plus de 26 ans (n=1138, cohorte ATP-immunogénicité), afin d'évaluer l'immunogénicité de Cervarix® dans cette population. Ces femmes ont été suivies jusqu'à 84 mois, soit 7 ans, après avoir reçu la première dose de vaccin. (Figure 80) [39]

Dans la cohorte ATP-immunogénicité, toutes les femmes initialement séronégatives sont devenues séropositives au mois 7, à la fois pour HPV-16 et HPV-18. Ces résultats ont été maintenus jusqu'au mois 84, et ce dans quelque soit la tranche d'âge, avec un taux >99% pour HPV-16 et >95% pour HPV-18, à chaque temps de mesure. (Figure 81)



Figure 80. Population de l'étude HPV-015 (Skinner et al. 2014)

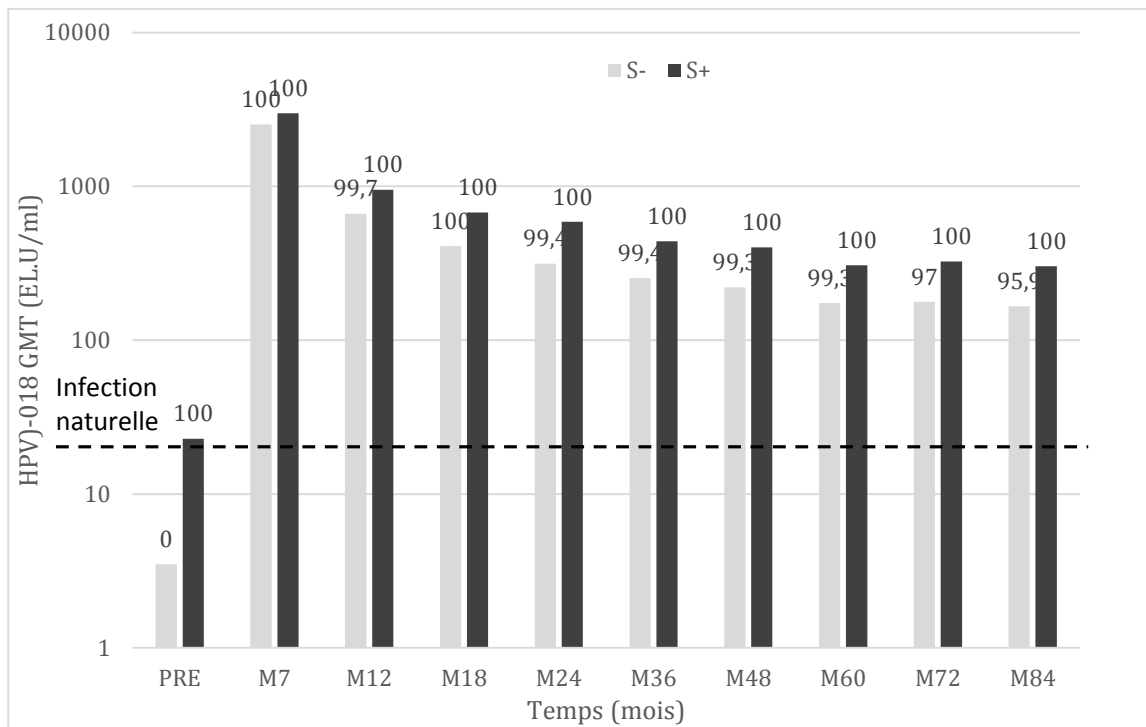
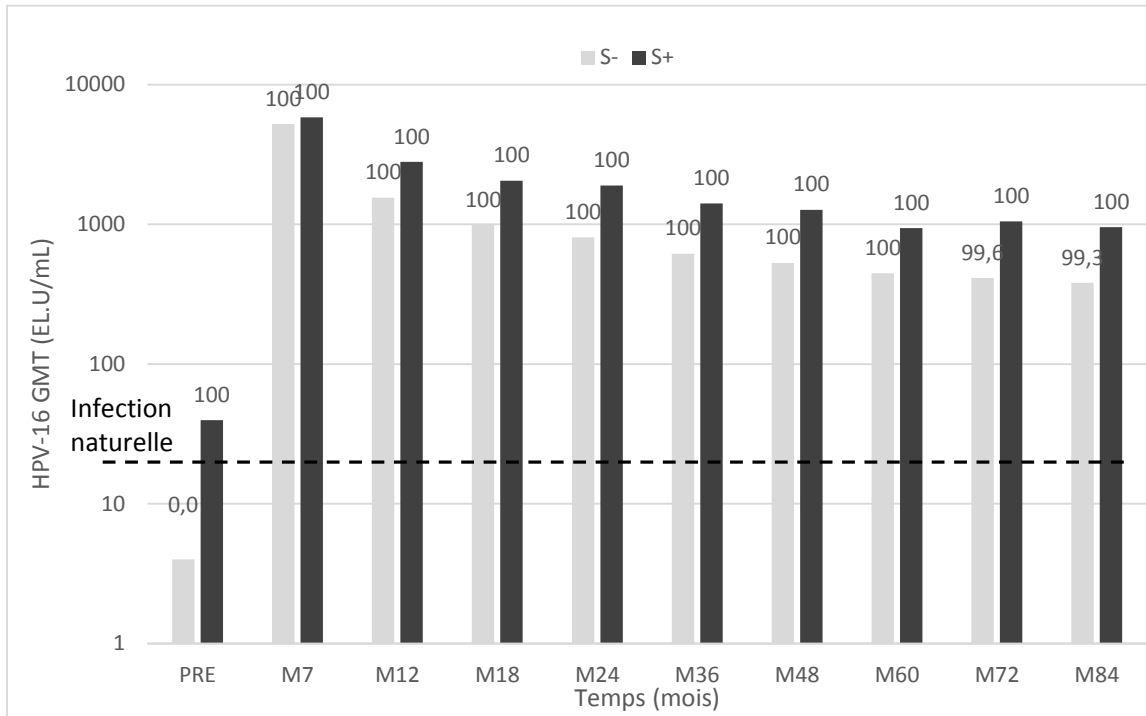


Figure 81. Taux de séropositivité et titres d'anticorps A) anti-HPV 16 et B) anti-HPV 18 sur 84 mois, mesurés par la méthode elisa sur la cohorte ATP pour l'immunogénicité (étude HPV-015)

La courbe cinétique suit le même profil que les autres études précédentes, à savoir un pic au mois 7, suivi d'une diminution progressive jusqu'à atteindre un plateau qui persiste jusqu'au mois 84.

Comparativement à une infection naturelle, sept ans après la primovaccination, les titres d'anticorps restent 12,8 et 7,3 fois supérieurs pour HPV-16 et HPV-18 respectivement, chez les femmes âgées de plus de 26 ans. Ces résultats démontrent une réponse immunitaire solide induite par Cervarix® dans cette population.

Dans une autre étude, l'étude HPV-014, menée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans (Figure 82), on compare les données d'immunogénicité dans chaque tranche d'âge et ce jusqu'au mois 48, soit 4 ans, après avoir reçu la première injection de vaccin.[40]

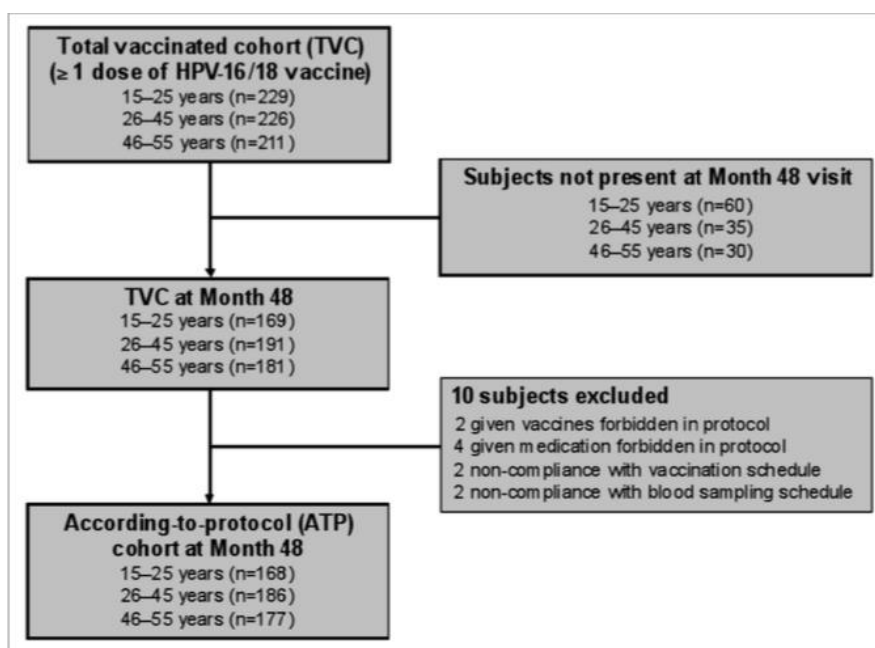


Figure 82. Population de l'étude HPV014(Schwarz et al. 2011)

Au mois 7, 100% des femmes initialement séronégatives sont devenues séropositives pour les deux types d'HPV présents dans le vaccin. Cette séroconversion est maintenue jusqu'au mois 48, avec 100% de séroconversion pour HPV-16 et 99,4% pour HPV-18. (Figure 83)

Tranches d'âges	À M48 :	N	GMT (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 83. Données d'immunogénicité selon les tranches d'âge à M48 (ÉTUDE HPV-014)

Concernant la cinétique des titres en anticorps, elle est identique aux études précédentes, avec un pic au mois 7 suivi d'une diminution progressive des titres jusqu'à l'obtention d'un plateau qui se prolonge jusqu'au mois 48.

Cervarix® induit une réponse immunitaire forte et durable pour toutes les tranches d'âge. Néanmoins, on observe que selon la tranche d'âge étudiée, la diminution des titres en anticorps n'est pas la même, avec des titres en anticorps plus élevés chez les plus jeunes (15-25 ans), à la fois pour HPV-16 et HPV-18. (Figure 84) Ce qui est cohérent puisque la réponse immunitaire à la vaccination a tendance à décroître avec l'âge.[41]

Par rapport aux titres en anticorps induits par une infection naturelle, ceux observés avec Cervarix® restent bien supérieurs pour chaque groupe : de 11 à 46 fois supérieurs pour HPV-16 et de 5 à 21 fois supérieurs pour HPV-18.

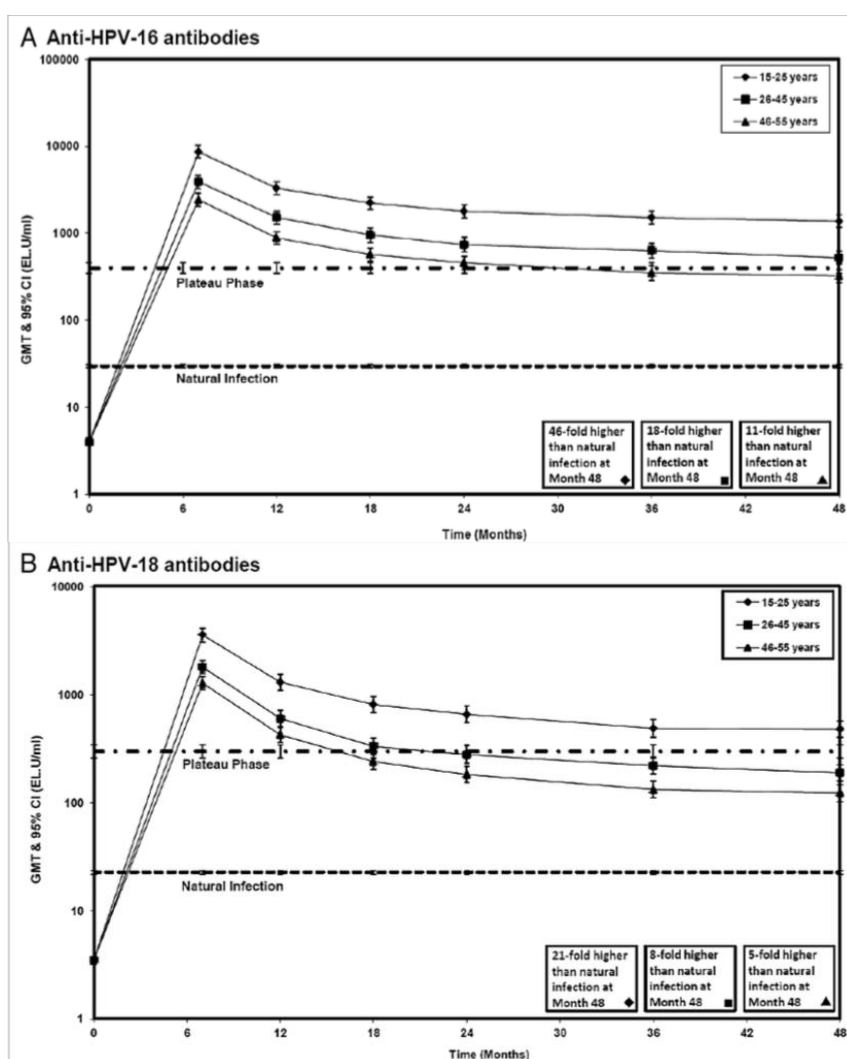


Figure 84. Cinétique des MGT pour A) HPV 16 ET B) HPV 18 jusqu'à 48 mois selon tranche d'âge (Schwarz et al. 2011)

2.2.4.2.2. GARDASIL®

Le Protocole 019 a été mené par le laboratoire Merck sur des cohortes de femmes âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination et ayant été suivies jusqu'à 48 mois après l'administration de la première dose. (Figure 85) [42]

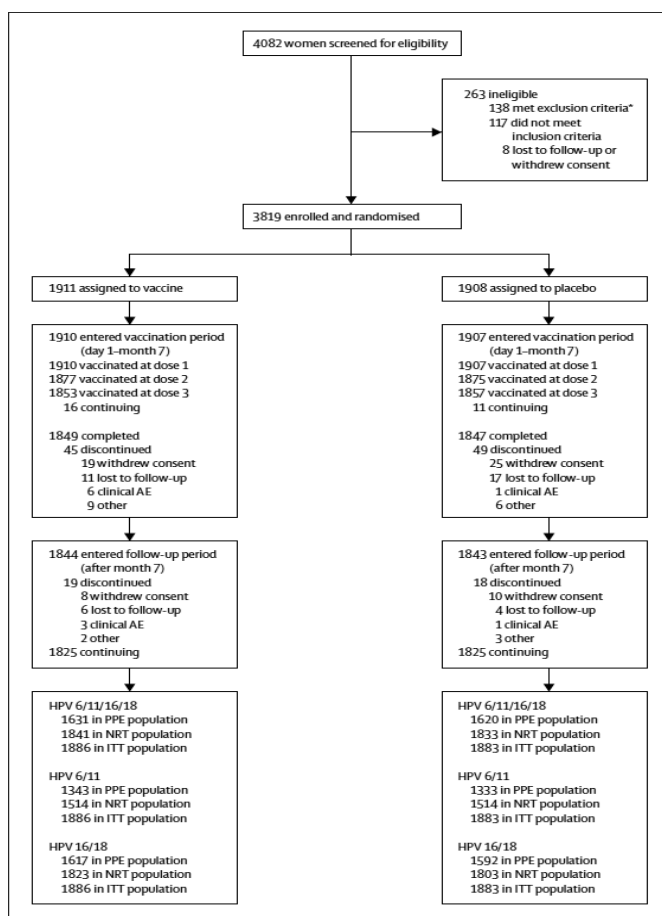


Figure 85. Population du protocole V501-019 (Muñoz et al. 2009)

Au mois 7, >97% des femmes initialement séronégatives, sont devenues séropositives pour tous les types d'HPV présents dans le vaccin. (Figure 86). Cette séroconversion a été maintenue à plus de 92% au mois 48, hormis pour l'HPV-18 où le taux de séroconversion a chuté à 47,9%.

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

Figure 86. Données d'immunogénicité selon méthode cLIA À M7 et M48(Castellsagué et al. 2011)

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. (Figure 87)

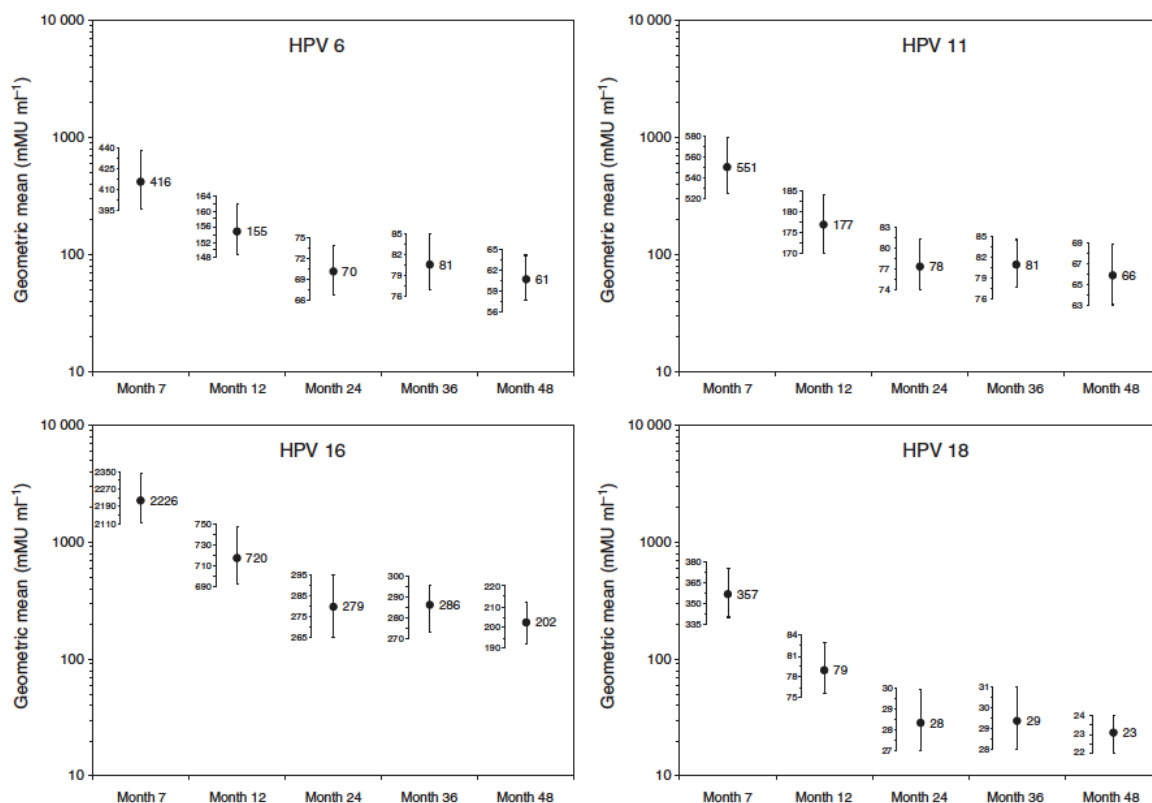


Figure 87. Titres d'anticorps anti-HPV 6/11/16/18 jusqu'à 48 mois (Castellsagué et al. 2011)

Les résultats obtenus au mois 7 ont été comparés à ceux obtenus chez les jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans. (Figures 87 et 88) [42]

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

Figure 88. Données d'immunogénicité au mois 7 selon tranche d'âge (Muñoz et al. 2009)

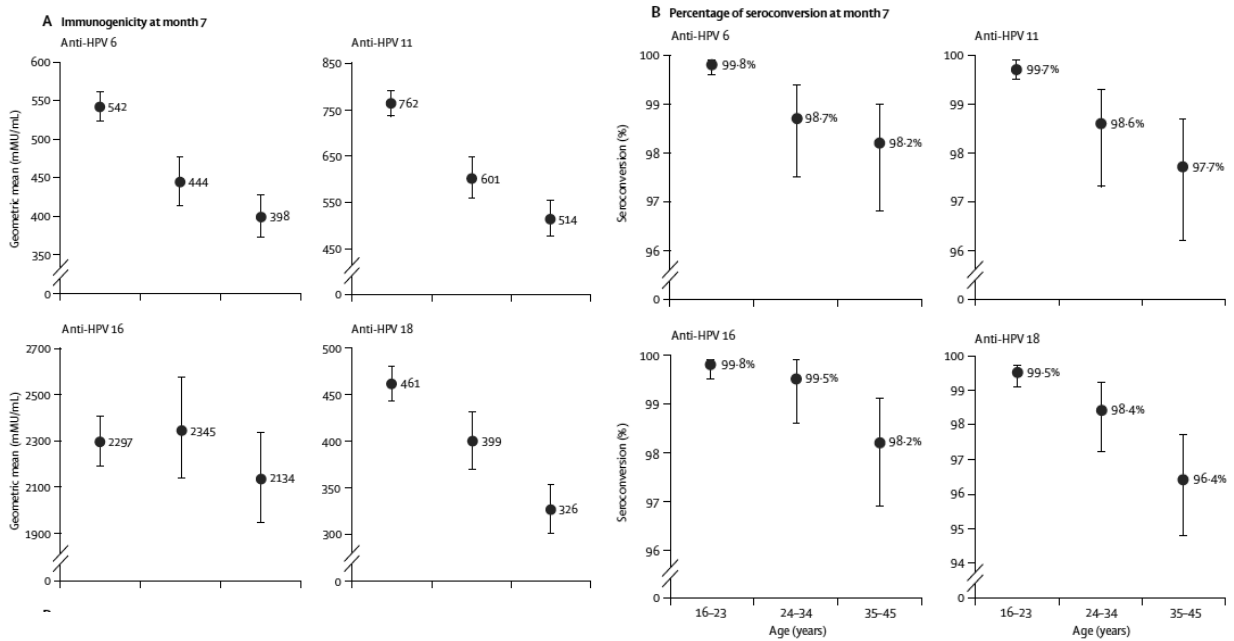


Figure 89. Diagramme des données d'immunogénicité au mois 7 selon tranche d'âge (Muñoz et al. 2009)

Le protocole V501-019 a été prolongé jusqu'au mois 72, soit 6 ans, dans un sous-groupe de sujets issus des centres de Colombie (n=684, cohorte EVG⁴). (Figure 90) [43]

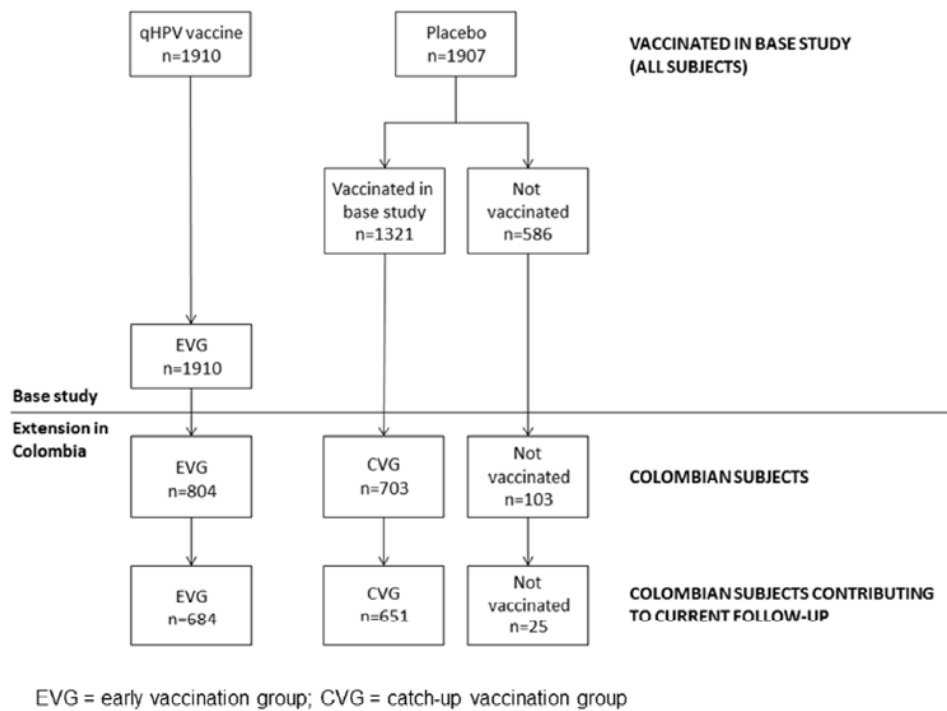


Figure 90. Extension du protocole V501-019 chez les sujets colombiens (Luna et al. 2013).

Les données d'immunogénicité au mois 72 sont similaires à celles obtenues au mois 48, d'après la méthode cLIA. (Figure 91) Ce qui confirme l'extension de la phase plateau des MGT, sans modification significative des titres d'anticorps.

⁴ EVG = *Early Vaccinated Group*, cohorte composée de sujets vaccinés lors de l'étude initiale

À M72 :	Séroconversion (%)	
	cLIA	IgG totales
Ac anti-HPV6 :	89,1	87,8
Ac anti-HPV11 :	92,1	84,4
Ac anti-HPV16 :	97,3	99,8
Ac anti-HPV18 :	45,3	81,5

Figure 91. Taux de séroconversion au mois 72 selon méthode cLIA (Luna et al. 2013)

Concernant le pourcentage de séroconversion au mois 72 envers les anticorps anti-HPV 18, le taux est largement diminué avec la méthode cLIA comparativement à la méthode des IgG totales. Cela s'explique par la nature du dosage.

En effet la méthode des IgG totales est moins restrictive et moins sensible, car elle ne distingue pas les anticorps neutralisants des autres anticorps. Il s'agit d'une mesure générale de la réponse humorale immunitaire au vaccin. Au contraire, la méthode cLIA est type-spécifique ; les anticorps se lient à un seul épitope neutralisant pour chacun des types de VLP du virus.

2.2.5. ÉTUDE COMPARATIVE DES DONNÉES D'IMMUNOGÉNÉCITÉ 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 de phase III, menée afin de comparer l'immunogénicité de Gardasil® à celle de Cervarix® chez des femmes âgées de 18 à 45 ans.

Il s'agit d'une étude randomisée, menée en double-aveugle selon le schéma à trois doses recommandé (M0, M1, M6 pour Cervarix® et M0, M2, M6 pour Gardasil®) chez 1106 femmes (cohorte TVC). Ces femmes ont été réparties selon leur âge : 18-26 ans, 27-35 ans et 36-45 ans. Elles ont été suivies pendant au moins 60 mois, soit 5 ans, après la première dose de vaccin. (Figure 92)

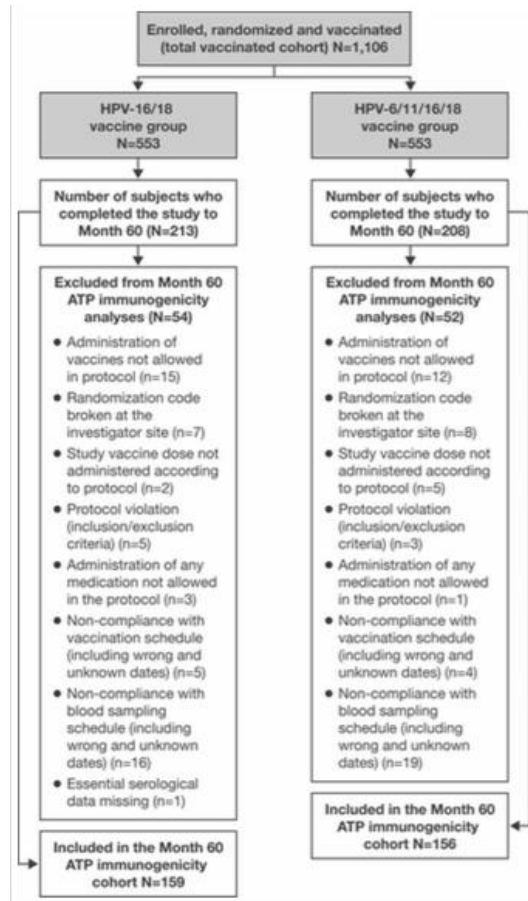


Figure 92. Population de l'étude HPV010 (Einstein et al. 2014)

Les résultats ont été établis selon les méthodes PBNA et ELISA.

Au mois 7, soit un mois après avoir reçu la dernière dose de vaccin, 100% des femmes vaccinées sont devenues séropositives pour les deux types d'HPV sauf chez les 27-35 ans où deux femmes sont demeurées séronégatives pour Gardasil®. Les données d'immunogénicité pour les deux vaccins au mois 7, sont données dans le tableau suivant. (Figure 93) [44]

A 18–26 years									
Antigen	Month	N	Cervarix™			Gardasil®			
			% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	GMT ratio	97.6% CI ratio
HPV-16	6	104	100 [96.5, 100]	1628 [1304, 2032]	102	99.0 [94.7, 100]	1592 [1204, 2106]	1.0	0.7, 1.5
	7	104	100 [96.5, 100]	36792 [29266, 46254]	103	100 [96.5, 100]	10053 [8136, 12422]	3.7	2.6, 5.2
HPV-18	6	118	99.2 [95.4, 100]	686 [549, 858]	130	93.1 [87.3, 96.8]	234 [187, 294]	2.9	2.0, 4.2
	7	118	100 [96.9, 100]	16487 [13384, 20310]	131	100 [97.2, 100]	2258 [1809, 2818]	7.3	5.1, 10.4
B 27–35 years									
Antigen	Month	N	Cervarix™			Gardasil®			
			% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	GMT ratio	97.6% CI ratio
HPV-16	6	90	100 [96.0, 100]	1263 [893, 1787]	84	98.8 [93.5, 100]	1014 [738, 1394]	1.2	0.7, 2.1
	7	90	100 [96.0, 100]	23908 [18913, 30222]	85	100 [95.8, 100]	4958 [3896, 6311]	4.8	3.3, 7.1
HPV-18	6	102	97.1 [91.6, 99.4]	429 [326, 564]	100	84.0 [75.3, 90.6]	176 [133, 233]	2.4	1.6, 3.8
	7	102	100 [96.4, 100]	9502 [7519, 12008]	101	98.0 [93.0, 99.8]	1043 [790, 1378]	9.1	6.0, 13.8
C 36–45 years									
Antigen	Month	N	Cervarix™			Gardasil®			
			% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	GMT ratio	97.6% CI ratio
HPV-16	6	96	99.9 [94.3, 100]	1730 [1215, 2463]	81	100 [95.5, 100]	1917 [1361, 2698]	0.9	0.5, 1.6
	7	96	100 [96.2, 100]	17302 [13605, 22002]	83	100 [95.7, 100]	7634 [5916, 9853]	2.3	1.5, 3.4
HPV-18	6	110	97.3 [92.2, 99.4]	619 [447, 857]	89	87.6 [79.0, 93.7]	169 [127, 224]	3.7	2.2, 6.1
	7	110	100 [96.7, 100]	9846 [7835, 12372]	91	100 [96.0, 100]	1439 [1105, 1873]	6.8	4.6, 10.2

Figure 93. Données d'immunogénicité au mois 7 (Einstein et al. 2009)

D'après ces données, il est possible de déterminer la non-infériorité de la réponse immunitaire de Cervarix® par rapport à Gardasil®. En effet, celle-ci est démontrée si la limite inférieure de l'IC à 97,6% des ratios de GMT est >0,5 et ce pour chaque type d'HPV. Cela est validé dans chaque tranche d'âge.

Les titres en anticorps neutralisants anti-HPV 16 et 18 au mois 7 sont respectivement 3,7 et 7,3 fois supérieurs dans le groupe Cervarix® que dans celui de Gardasil® chez les femmes de 18 à 26 ans, 4,8 et 9,1 fois supérieurs chez les femmes de 27 à 35 ans et 2,3 et 6,8 fois supérieurs chez celles de 36 à 45 ans. (Figure 93)

Cela est également illustré par les courbes de distribution inversée. (Figure 94)

Chez les femmes âgées de 18-25 ans, pour HPV-16, la valeur médiane en titre d'anticorps neutralisants est de 34899 ED50 dans le groupe Cervarix® et 10924 ED50. Plus de 85% des femmes ayant été vaccinées par Cervarix® possèdent des titres d'anticorps pour HPV-16 supérieurs à la médiane de Gardasil® ; et moins de 10% des femmes vaccinées par Gardasil® ont des titres d'anticorps pour HPV-16 supérieurs à la médiane de Cervarix®. Pour HPV-18, la valeur médiane dans le groupe Cervarix® est de 14482 ED50 et de 2266 ED50 dans le groupe de Gardasil®. Plus de 95% des femmes vaccinées par Cervarix® possèdent des titres d'anticorps pour HPV-18 supérieurs à la médiane de Gardasil® ; et moins de 10% des femmes vaccinées par Gardasil® ont des titres d'anticorps pour HPV-18 supérieurs à la médiane de Cervarix®. Des tendances similaires sont observées dans les deux autres tranches d'âge.[44]

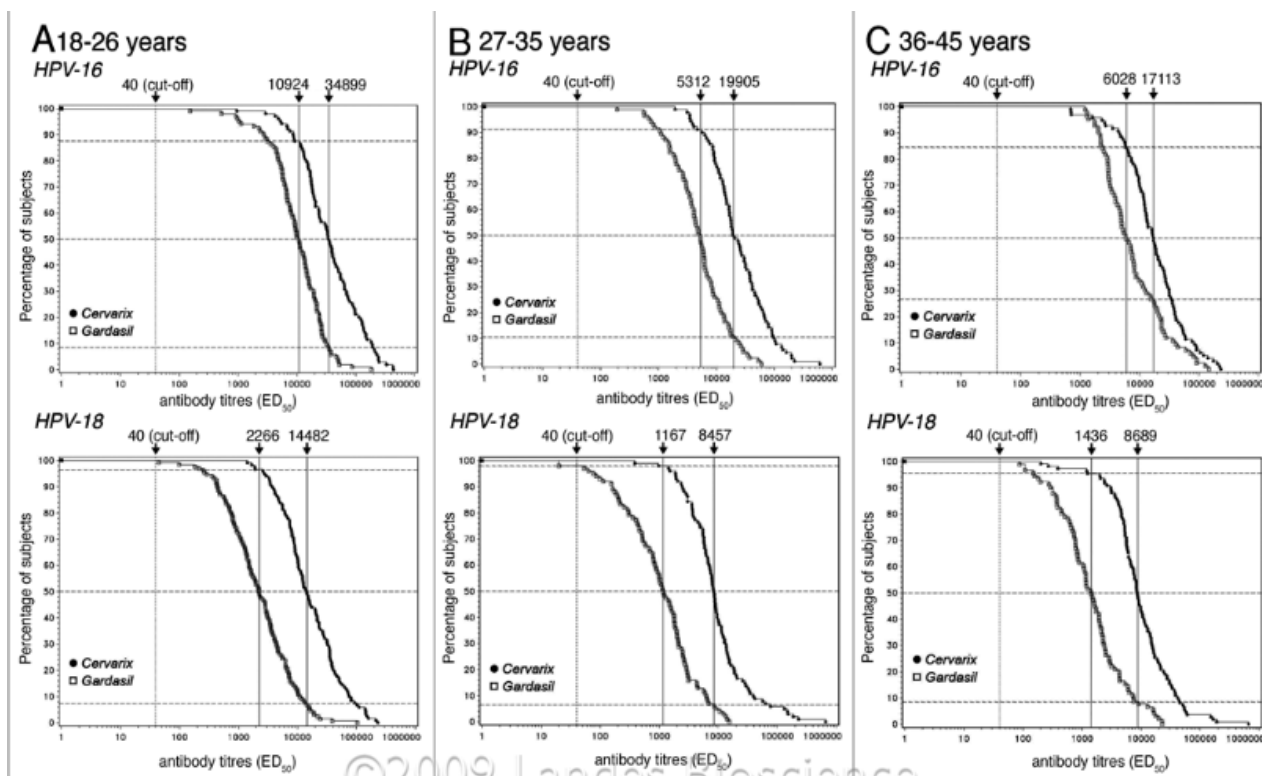


Figure 94. Courbes de distribution relative inversée (Einstein et al. 2009)

Des tests de supériorité ont été réalisés sur la cohorte TVC et confirment que les niveaux d'anticorps neutralisants induits par Cervarix® sont significativement supérieurs à ceux induits par Gardasil® pour chaque antigène de chaque groupe d'âge ($p < 0,0001$; la supériorité de Cervarix® étant démontrée si $p \leq 0,024$). (Figure 95)[44]

Age (years)	HPV type	Cervarix™		Gardasil®		GMT ratio	97.6% CI	ANOVA p-value*
		N	GMT	N	GMT			
18–26	16	167	31715	168	8682	3.7	2.7, 5.0	<0.0001
	18	167	13732	168	1886	7.3	5.2, 10.2	<0.0001
27–35	16	146	25134	148	7322	3.4	2.4, 5.0	<0.0001
	18	146	9390	148	1178	8.0	5.5, 11.6	<0.0001
36–45	16	143	21874	143	9828	2.2	1.6, 3.1	<0.0001
	18	143	9760	143	1709	5.7	4.0, 8.1	<0.0001

Figure 95. Test de supériorité en terme de MGT pour les anticorps neutralisants anti HPV 16 et 18 mesurés par PBNA au mois 7 (Einstein et al. 2009)

Cette étude a été poursuivie jusqu'au mois 60, soit 5 ans, après la première dose de vaccin. [45]

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 96)

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

Les titres en anticorps neutralisants anti-HPV 16 et 18 au mois 60 sont respectivement 7,8 et 12,1 fois supérieurs dans le groupe Cervarix® que dans celui de Gardasil® chez les femmes de 18 à 26 ans, 5,6 et 13,0 fois supérieurs chez les femmes de 27 à 35 ans et 2,3 et 7,8 fois supérieurs chez celles de 36 à 45 ans. (Figure 96)

Les tests de supériorité ont été calculés dans la cohorte TVC et confirment que les titres d'anticorps anti-HPV16 et 18 produits par Cervarix® sont significativement supérieurs à ceux de Gardasil® pour chaque tranche d'âge ($p < 0,0001$; la supériorité de Cervarix® étant démontrée si $p \leq 0,024$).

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 97)

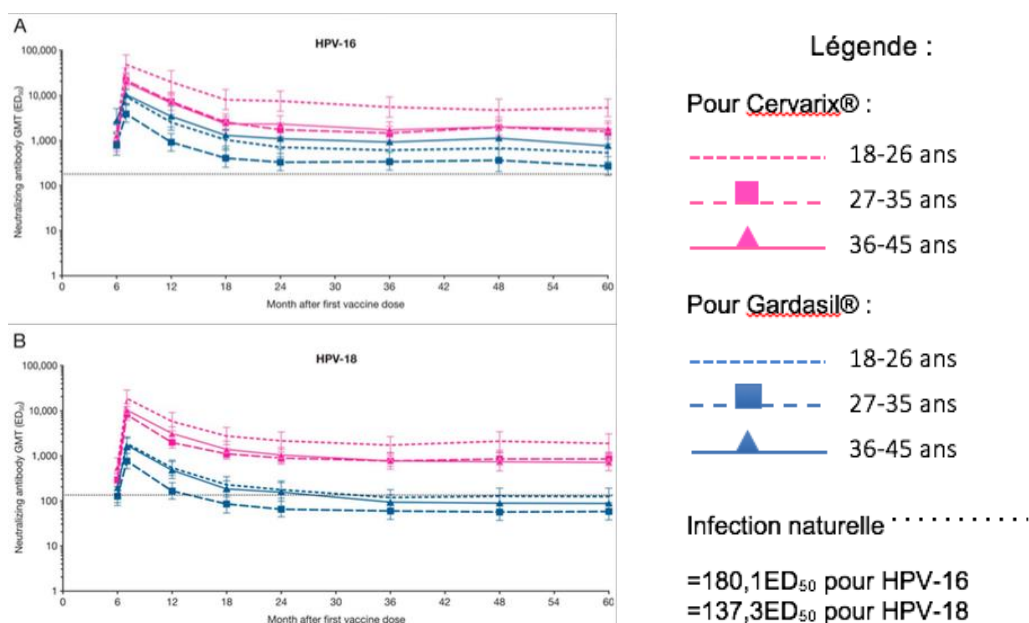


Figure 97. Cinétique des titres en anticorps A) anti-HPV 16 et b) anti-HPV 18 jusqu'au mois 60 d'après méthode PBNA (Einstein et al. 2014)

On peut noter que les plateaux, quelque soit la tranche d'âge concernée, sont plus élevés dans le groupe Cervarix® que dans le groupe Gardasil® tout au long des 60 mois. De plus, les plateaux d'anticorps induits par Gardasil® flirtent avec les plateaux induits par une infection naturelle (établis par méthode PBNA chez les femmes de la cohorte TVC de l'étude HPV-010 : séropositives et ADN négatives au mois 0), à savoir 180,1ED₅₀ pour les anticorps anti-HPV 16 et 137,3 ED₅₀ pour les anticorps anti-HPV 18 ; tandis qu'ils demeurent largement supérieurs pour Cervarix®. (Figure 98)

	Âges	Ratio Cervarix® / infection naturelle	Ratio Gardasil® / infection naturelle
Ac anti-HPV16 :	18-26 ans	22,9	2,9
	27-35 ans	10,7	1,9
	36-45ans	9,9	4,2
Ac anti-HPV18 :	18-26 ans	11,1	0,9
	27-35 ans	7,0	0,5
	36-45ans	5,9	0,8

Figure 98. Calculs des ratios de chaque vaccin vs infection naturelle

En conclusion, il a été démontré que jusqu'au mois 60, bien que les deux vaccins induisent une réponse immunitaire en anticorps neutralisant anti-HPV 16 et 18 soutenue, les résultats d'immunogénicité sont en faveur du vaccin bivalent Cervarix® avec des taux bien supérieurs à ceux produits par Gardasil® et par une infection naturelle. Néanmoins, ces résultats sont à interpréter avec précaution, puisqu'aucun taux de protection n'a encore été défini à ce jour.

2.3. EFFICACITÉ VACCINALE

2.3.1. GARDASIL®

2.3.1.1. 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.

2.3.1.2. RÉSULTATS À L'OBTENTION DE L'AMM EN 2006

2.3.1.2.1. EFFICACITÉ VACCINALE CHEZ LES FEMMES DE 16 - 23ANS

2.3.1.2.1.1. ÉTUDES RÉALISÉES

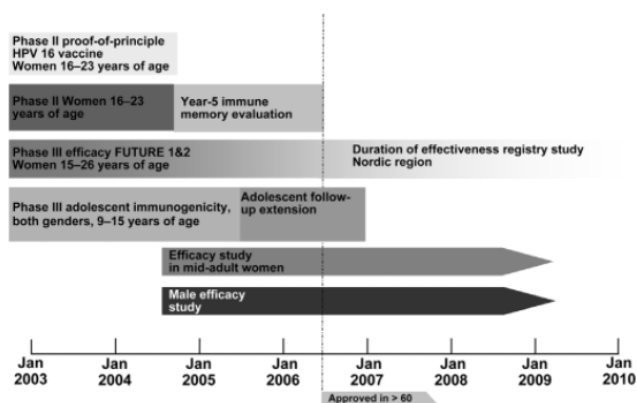


Figure 99. Études concernant le vaccin Gardasil® dans le temps

Comme il a été démontré précédemment pour l'immunogénicité, les résultats sont en partie fonction de l'âge des individus. Les études sont donc réalisées sur des cohortes incluant des individus d'âges bien précis, permettant de comparer l'efficacité vaccinale en fonction de l'âge et du statut sérologique des sujets. (Figure 99)

L'efficacité vaccinale, notée *VE*, est calculée par comparaison du nombre « d'évènements » (infections et/ou lésions) survenus entre un groupe contrôle, *placebo*, et un groupe vacciné :

$$VE = \frac{(Incidence\ chez\ les\ non\ vaccinés) - (Incidence\ chez\ les\ vaccinés)}{Incidence\ chez\ les\ non\ vaccinés} \times 100$$

On aura donc une protection totale (*VE*= 100%) si l'incidence chez les personnes vaccinées est nulle, et une protection nulle (*VE*= 0%) si l'incidence chez les personnes vaccinées est la même que chez les personnes non vaccinées.

Par ailleurs, on comprend que l'efficacité vaccinale n'est pas une valeur absolue, mais varie dans le temps. En effet, des lésions peuvent survenir dans un groupe comme dans l'autre à tout moment. Il paraît donc important, voire indispensable dans ces études d'efficacité, de suivre un maximum d'individus sur une durée la plus longue possible.

Table 1: Overview of clinical efficacy studies

Study Protocol	No. of study centres / locations/dates	Study vaccine No/study arm	No subjects and age group	Primary Endpoint	Duration Post-7 mo FU
P005 Phase IIb	USA (n=16 sites) 1998 - 2004	HPV 16 L1 VLP vaccine (40mcg)/ placebo (1193 / 1198)	N=2,409 16- to 23-year-old women	1. Safety and tolerability of vaccine 2. Efficacy in prevention of persistent HPV 16 infection vs placebo	Mean: 3.1 years Median: 3.9 years
P007 Phase IIb Dose-ranging study	USA, Europe Latin America (n=23 sites) 2000 - 2004	qHPV VLP vaccine (20/40/40/20mcg 40/40/40/40mcg 80/80/40/80mcg) / placebo Part A n=52 Part B n=1106	N=1,158 16- to 23-year-old women	<i>Part A:</i> General tolerability <i>Part B:</i> 1. Identify formulations with acceptable type specific anti-HPV responses 2. Efficacy in prevention of persistent HPV 6,11, 16, 18 infection and clinical disease cf placebo 3. General tolerability	Mean: 2.4 years Median: 3.0 years Prot. 7-10 Mean: 4.5 years Median: 4.9 years
P013 Phase III FUTURE I	North America, Latin America, Europe, Asia-Pacific (n=62 sites) 2001 - 2005	qHPV VLP vaccine 20/40/40/20mcg / Placebo (2717 / 2725)	N=5,455 16- to 23-year-old women	Co-primary endpoints: i) External genital lesion: efficacy in reducing HPV 6,11,16,18-related EGL (=genital warts, VIN, VaIN, vulvar or vaginal cancer) cf placebo ii) Cervical endpoint: efficacy in reducing the incidence of HPV 6,11, 16,18-related CIN (any grade), AIS or cervical cancer cf placebo - Safety and tolerability	Mean: 1.7 years Median: 2.4 years Updated Mean: 2.4 years Median: 2.9 years
P015 Phase III FUTURE II	North America, Latin America, Europe, Asia-Pacific (n=90 sites) 2002 - 2005	qHPV VLP vaccine 20/40/40/20mcg / Placebo (6082 / 6075)	N=12,167 16- to 26-year-old women	Primary Cervical endpoint: efficacy in reducing the incidence of HPV 6,11,16,18-related CIN 2/3, AIS or invasive cervical cancer in HPV naïve subjects	Mean: 1.4 years Median: 2.0 years Updated Mean: 2.4 years Median: 2.9 years

Figure 100. Études menées pour le vaccin Gardasil®

La durée de suivi moyenne des études menées sur les jeunes filles de 16 à 23 ans est de 4 ans. Elles sont au nombre de quatre : deux études de phase IIb (*P005* et *P007*) et deux études de phase III (*P013* et *P015*). (Figure 100)

A. L'ÉTUDE P005

Il s'agit d'une étude de phase IIb menée aux Etats-Unis sur 2409 jeunes filles âgées de 16 à 23 ans. D'un point de vue efficacité, cette étude a pour but de démontrer la capacité du vaccin à prévenir des infections persistantes envers HPV-16 comparativement à un groupe placebo.

B. L'ÉTUDE P007

C'est une étude de phase IIb menée en Amérique du Nord et du Sud, ainsi qu'en Europe sur 1158 jeunes filles de 16 à 23 ans. D'un point de vue efficacité, cette étude vise à montrer la capacité du vaccin à prévenir des infections persistantes envers HPV 6, 11, 16 et 18, ainsi que des pathologies associées comparativement à un groupe placebo.

C. L'ÉTUDE P013

Il s'agit d'une étude de phase III (FUTURE 1) menée en Amérique du Nord et du Sud, en Europe et en Asie sur 5455 jeunes filles de 16 à 23 ans. D'un point de vue efficacité, l'objectif est de démontrer la capacité du vaccin à réduire les lésions externes (verrues génitales, VIN, VaIN) ainsi que les lésions précancéreuses et cancéreuses (CIN de tous grades, AIS et cancer du col) liées aux types d'HPV vaccinaux comparativement à un groupe placebo.

D. L'ÉTUDE P015

C'est une étude de phase III (FUTURE 2) menée sur 12 167 jeunes filles de 16 à 23 ans en Amérique du Nord et du Sud, en Europe et en Asie. Cette étude a pour objectif de démontrer l'efficacité vaccinale envers les lésions précancéreuses et cancéreuses (CIN 2/3, AIS et cancer) liés aux type d'HPV vaccinaux, sur des sujets naïfs aux HPV, par rapport à un groupe placebo.

2.3.1.2.1.2. LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

Les résultats des protocoles 005, 007, 013, et 015 ont été combinés afin de donner les résultats obtenus concernant l'efficacité vaccinale sur un total de 18 174 jeunes filles âgées de 16 à 23 ans.

A. RÉSULTATS ENVERS LES LÉSIONS CIN 1

Les lésions CIN 1 sont des lésions nécessitant un suivi particulier. En effet, 60 à 70% de ces lésions régressent spontanément, tandis que dans 30 à 40% des cas, ces

lésions évoluent (CIN 2+) avec un risque d'évolution vers le stade cancéreux à long terme. (Figure 101)

Lésions CIN 1 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>	5936 / 222	5962 / 273	18,6%	2,4 ; 32,1
<i>Cohorte ITT</i>	5950 / 377	5974 / 440	14,3%	1,4 ; 25,5

Figure 101. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions de type CIN 1 associées à tous les types HPV selon la cohorte d'étude

Résultats tirés du protocole 015

CIN 1 : Néoplasie cervicale intra-épithéliale de type 1

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité de Gardasil® contre les lésions CIN 1 associées à tous les types HPV est de 18,6% pour la cohorte *MITT-2* et de 14,3% pour la cohorte *ITT*. Ces résultats ne sont que peu satisfaisants.

B. RÉSULTATS ENVERS LES LÉSIONS CIN 2+

○ LÉSIONS ASSOCIÉES À HPV 16 ET 18 :

Lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et 18	<i>Gardasil®</i> N/n	<i>Placebo</i> N/n	<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 102. 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 102) 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%.

○ **LÉSIONS ASSOCIÉES À TOUS LES TYPES HPV :**

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

Figure 103. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions CIN 2+ associées à tous les types HPV 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

Concernant l'efficacité vaccinale de Gardasil® (Figure 103) 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.

C. RÉSULTATS ENVERS LES LÉSIONS EXTERNES

○ **LÉSIONS ASSOCIÉES À HPV 6, 11, 16 ET 18 :**

Lésions externes associées aux HPV vaccinaux	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
<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 104. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions externes associées aux quatre types 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 104) 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*.

○ **LÉSIONS ASSOCIÉES À TOUS LES TYPES 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 105. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions externes associées à tous les types 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 105) 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%).

D. CONCLUSION

De ces études d'efficacité ressortent les indications du vaccin Gardasil®, à savoir la prévention des lésions précancéreuses vulvaires, vaginales et cervicales envers les types HPV 6, 11, 16 et 18.

Les résultats attestent d'une très bonne efficacité en ce qui concerne l'incidence des lésions CIN2+ liées aux HPV vaccinaux 16 et 18 sur les cohortes *PPE* (VE= 98,8%) et *MITT-2* (VE= 97,5%), tandis que l'efficacité vaccinale est moindre pour la cohorte *ITT* (VE= 44,3%) (Figure 102). Cela s'explique par le fait que certains sujets de ce groupe étaient déjà infectés par un des types HPV au début de l'étude, et que Gardasil® est un vaccin prophylactique, il n'a donc aucune efficacité sur les infections en cours.

Néanmoins si la lésion CIN2+ est liée à un autre type HPV que HPV 16 et 18, l'efficacité vaccinale de Gardasil® tombe à 27,1% et 13,5% respectivement pour les cohortes *MITT-2* et *ITT*.

Nous pouvons également noter que cette étude n'a pas été menée sur la cohorte *PPE* qui est pourtant la cible vaccinale idéale.

En ce qui concerne les lésions génitales externes liées aux types HPV vaccinaux, les résultats de Gardasil® sont également satisfaisants avec une efficacité vaccinale de 99%, 95,8% et 77,6% respectivement pour les cohortes *PPE*, *MITT-2* et *ITT* (Figure 104).

Lorsque ces lésions sont causées par un type HPV autre que ceux inclus dans le vaccin, Gardasil® conserve tout de même une efficacité relativement correcte. Une efficacité vaccinale de 65,1% et 49,0% respectivement pour les cohortes *MITT-2* et *ITT* (Figure 105).

À noter encore une fois que ces résultats n'ont pas été démontrés dans la cohorte PPE.

Pour la cohorte *ITT*, l'efficacité vaccinale de Gardasil® envers tous les types HPV n'est que peu satisfaisante : VE= 14,3% contre les lésions CIN 1, et VE= 13,5% contre les lésions CIN 2+.

Néanmoins, l'arrivée de Gardasil® sur le marché a permis de réduire de 20% le nombre de conisations, de 11% le nombre de biopsies cervicales et de colposcopies (Figure 106). [46]

Pour la cohorte ITT	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Réduction	IC à 95%
<i>Colposcopie</i>	8820 / 2084	8849 / 2302	10,5%	5,0 ; 15,7
<i>Biopsie cervicale</i>	8820 / 1709	8849 / 1991	11,0%	5,1 ; 16,6
<i>Thérapie définitive</i>	8820 / 466	8849 / 582	20,0%	9,4 ; 29,3

Figure 106. Impact de Gardasil® sur les interventions invasives pour la cohorte ITT

2.3.1.2.2. EFFICACITÉ VACCINALE CHEZ LES FEMMES DE 24 - 45 ANS

2.3.1.2.2.1. ÉTUDES RÉALISÉES

Study Protocol	No. of study centres / locations/dates	Study vaccine No/study arm	No subjects and age group	Primary Endpoint	Duration Post-7 mo FU
P019 Phase III FUTURE III	US, Europe (France, Germany, Spain), Colombia, Thailand (n=38 sites) 18 Jun 2004 – 30 April 2009	qHPV vaccine n=1910 Placebo (n=1907)	N=3819 24-45 year-old women Mean 34.3 years Age stratification (1:1): 24-34 years: 35 to 45 years of age	Co-primary endpoint: - the incidence of HPV 6/11/16/18-related persistent infection, CIN, AIS, cervical cancer or EGLs (genital warts, VIN, VaIN or vulvar/vaginal cancer) - the incidence of HPV 16/18-related persistent infection, CIN, AIS, cervical cancer or EGLs	Mean: 3.8 years Median 4.0 years

Figure 107. Protocole 019

Une seule étude de phase III a été conduite dans cette tranche d'âge en vue de l'obtention d'AMM pour Gardasil®. Elle a été menée aux États Unis, en Europe, en Colombie, et en Thaïlande chez 3819 femmes de 24 à 45 ans. Son but a été de démontrer l'efficacité de Gardasil® sur l'incidence et la persistance des infections génitales liées aux HPV vaccinaux dans cette population. (Figure 107)

Les sujets sont également classés en différentes cohortes : *PPE*, *HNRT* et *FAS*. Ici, la cohorte *MITT-2* devient la cohorte *HNRT* (*HPV Naïve to Relevant HPV Type*) et la cohorte *ITT* devient la cohorte *FAS* (*Full Analysis Set*).

Une Infection Persistante, notée *PI*, est définie par la détection d'un même type d'HPV dans au moins deux PCR consécutives espacées d'au moins six mois.

2.3.1.2.2.2. LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

A. EFFICACITÉ GLOBALE

Les résultats ont été calculés à 4 ans sur l'étude P019 et, dans un premier temps sur toutes les lésions génitales (CIN et lésions externes) ainsi que sur les lésions persistantes imputables aux HPV vaccinaux, nous donnant ainsi des résultats d'efficacité vaccinale globale.

○ RÉSULTATS POUR LA COHORTE PPE :

Lésions CIN, lésions externes, PI	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
HPV 6, 11, 16, 18	1601 / 10	1599 / 86	88,7%	78,1 ; 94,8
HPV 16, 18	1587 / 8	1571 / 51	84,7%	67,5 ; 93,7
HPV 6, 11	1316 / 2	1316 / 38	94,8	79,0 ; 99,4

Figure 108. Efficacité vaccinale globale de Gardasil® sur la cohorte PPE

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

Lésions externes : condylomes, VIN, VaIN

PI : infection persistante

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité vaccinale globale de Gardasil® apparaît satisfaisante sur la cohorte PPE, avec une protection égale à 88,7% envers tous les types vaccinaux. (Figure 108)

○ RÉSULTATS POUR LA COHORTE HNRT :

Lésions CIN, lésions externes, PI	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
HPV 6, 11, 16, 18	1841 / 27	1833 / 130	79,9%	69,4 ; 87,3
HPV 16, 18	1823 / 19	1803 / 85	78,3%	64,0 ; 87,5
HPV 6, 11	1514 / 8	1514 / 50	84,2%	66,5 ; 93,5

Figure 109. Efficacité vaccinale globale de Gardasil® sur la cohorte HNRT

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

Lésions externes : condylomes, VIN, VaIN

PI : infection persistante

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité vaccinale globale de Gardasil® apparaît satisfaisante sur la cohorte HNRT, avec une protection égale à 79,9% envers tous les types vaccinaux. (Figure 109)

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE FAS :**

Lésions CIN, lésions externes, PI	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
HPV 6, 11, 16, 18	1886 / 116	1883 / 214	47,2%	33,5 ; 58,2
HPV 16, 18	1886 / 95	1883 / 160	41,6%	24,3 ; 55,2
HPV 6, 11	1886 / 27	1883 / 69	61,3%	38,8 ; 76,2

Figure 110. Efficacité vaccinale globale de Gardasil® sur la cohorte FAS

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

Lésions externes : condylomes, VIN, VaIN

PI : infection persistante

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité vaccinale globale de Gardasil® apparaît moyennement satisfaisante sur la cohorte FAS, avec une protection égale à 47,2% envers tous les types vaccinaux, ce qui est bien plus faible que dans les cohortes précédentes. (Figure 110)

B. EFFICACITÉ SUR LA PERSISTANCE DES LÉSIONS

Les tableaux qui suivent montrent l'efficacité vaccinale de Gardasil® sur les infections persistantes dans chacune des cohortes étudiées.

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE PPE :**

	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
HPV 6, 11, 16, 18	1581 / 9	1586 / 85	89,6%	79,3 ; 95,4
HPV 16, 18	1568 / 7	1559 / 50	86,2%	69,4 ; 94,7
HPV 6, 11	1299 / 2	1304 / 38	94,7%	79,7 ; 99,4

Figure 111. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions persistantes pour la cohorte PPE

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE HNRT :**

	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
HPV 6, 11, 16, 18	1811 / 26	1808 / 129	80,4%	69,9 ; 87,7
HPV 16, 18	1793 / 18	1778 / 84	79,1%	64,9 ; 88,2
HPV 6, 11	1497 / 8	1496 / 50	84,1%	66,3 ; 93,5

Figure 112. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions persistantes pour la cohorte HNRT

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE FAS :**

	<i>Gardasil®</i> N/n	<i>Placebo</i> N/n	<i>Efficacité</i> <i>Vaccinale</i>	<i>IC à 95%</i>
<i>HPV 6, 11, 16, 18</i>	1856 / 110	1857 / 211	49,0%	35,5 ; 59,9
<i>HPV 16, 18</i>	1856 / 91	1857 / 157	42,8%	25,5 ; 56,3
<i>HPV 6, 11</i>	1856 / 24	1856 / 69	65,6%	44,5 ; 79,3

Figure 113. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions persistantes pour la cohorte HNRT\$

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

L'efficacité vaccinale de Gardasil® est plus faible dans la cohorte FAS que dans les autres cohortes. En effet, elle est de 89,6% et 80,4% respectivement pour les populations PPE et HNRT, alors qu'elle n'est que de 49% pour la population FAS envers les quatre types d'HPV vaccinaux. Cela s'explique par l'inclusion, dans cette cohorte, de sujets préalablement infectés par HPV au début de l'étude (Figures 111, 112 et 113).

C. EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN

Les tableaux qui suivent montrent l'efficacité vaccinale de Gardasil® sur les lésions CIN dans chacune des cohortes étudiées.

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE PPE :**

	<i>Gardasil®</i> N/n	<i>Placebo</i> N/n	<i>Efficacité</i> <i>Vaccinale</i>	<i>IC à 95%</i>
Lésions CIN 1+				
<i>HPV 6, 11, 16, 18</i>	1581 / 1	1584 / 17	94,1%	62,5 ; 99,9
<i>HPV 16, 18</i>	1568 / 1	1558 / 13	92,1%	49,1 ; 99,8
<i>HPV 6, 11</i>	1300 / 0	1305 / 6	100%	14,7 ; 100
Lésions CIN 2+				
<i>HPV 6, 11, 16, 18</i>	1581 / 1	1584 / 6	83,3%	-37,6 ; 99,6
<i>HPV 16, 18</i>	1568 / 1	1558 / 6	83,4%	-36,7 ; 99,6

Figure 114. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions CIN pour la cohorte PPE

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

En ce qui concerne les lésions CIN 1+, l'efficacité de Gardasil® envers les quatre types d'HPV vaccinaux est de 94,1% et de 100% en ce qui concerne les lésions liées à HPV 6 et 11. (Figure 114)

Il faut ici souligner que la puissance statistique de l'étude P019 n'est pas suffisante pour démontrer l'efficacité de Gardasil® sur les lésions de type CIN 2+. Néanmoins, une réduction du nombre de cas a été observée.

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE HNRT :**

	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
Lésions CIN 1+				
HPV 6, 11, 16, 18	1817 / 3	1812 / 27	89,0%	64,1 ; 97,9
HPV 16, 18	1799 / 3	1782 / 21	85,9%	52,7 ; 97,3
HPV 6, 11	1502 / 0	1499 / 8	100%	41,5 ; 100
Lésions CIN 2+				
HPV 6, 11, 16, 18	1817 / 3	1812 / 8	62,7%	-55,4 ; 93,6
HPV 16, 18	1799 / 3	1782 / 8	62,9%	-54,5 ; 93,7

Figure 115. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions CIN pour la cohorte HNRT

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

En ce qui concerne les lésions CIN 1+, l'efficacité de Gardasil® envers les quatre types d'HPV vaccinaux est de 89% et de 100% en ce qui concerne les lésions liées à HPV 6 et 11. (Figure 115)

Il faut à nouveau ici souligner que la puissance statistique de l'étude P019 n'est pas suffisante pour démontrer l'efficacité de Gardasil® sur les lésions de type CIN 2+. Néanmoins, une réduction du nombre de cas a été observée.

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE FAS :**

	Gardasil® N/n	Placebo N/n	Efficacité Vaccinale	IC à 95%
Lésions CIN 1+				
HPV 6, 11, 16, 18	1862 / 29	1861 / 55	47,5%	16,3 ; 67,7
HPV 16, 18	1862 / 28	1861 / 48	46,9%	5,6 ; 64,9
HPV 6, 11	1862 / 4	1861 / 9	55,7%	-58,8 ; 90,0
Lésions CIN2+				
HPV 6, 11, 16, 18	1862 / 21	1861 / 27	22,4%	-42,5 ; 58,3
HPV 16, 18	1862 / 21	1782 / 8	22,4%	-42,5 ; 58,3

Figure 116. Efficacité vaccinale de Gardasil® envers les lésions CIN pour la cohorte FAS

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

N : nombre de jeunes filles total

n : nombre d'évènements

En ce qui concerne les lésions CIN 1+, l'efficacité de Gardasil® envers les quatre types d'HPV vaccinaux est seulement de 47,5% et de 55,7% en ce qui concerne les lésions liées à HPV 6 et 11. Ces valeurs sont bien plus faibles que celles observées dans les cohortes précédentes. (Figure 116)

Il faut à nouveau ici souligner que la puissance statistique de l'étude P019 n'est pas suffisante pour démontrer l'efficacité de Gardasil® sur les lésions de type CIN 2+. Néanmoins, une réduction du nombre de cas a été observée.

D. EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS EXTERNES

La cohorte *PPE* obtient une efficacité vaccinale de 100%, avec aucun cas observé contre 7 cas dans le groupe placebo. Aucun cas de lésion de haut grade.

La cohorte *HNRT* obtient une efficacité vaccinale de 81,9%, avec 2 cas observés (sujets précédemment infectés) contre 11 cas dans le groupe placebo (tous HPV 6). Ici encore, aucune lésion de haut grade.

La cohorte *FAS* n'obtient quant à elle que 8,5% d'efficacité, ce qui est loin du résultat espéré.

E. CONCLUSION

L'objectif de cette étude *P019* est d'apporter des données d'efficacité de Gardasil® quant à une éventuelle vaccination chez les femmes âgées de 24 à 45 ans. L'étude se base toujours sur des marqueurs supposés du cancer du col de l'utérus (CIN et/ou AIS).

La cohorte *PPE* obtient toujours le meilleur taux d'efficacité quel que soit les critères et pour tous les types d'HPV.

La cohorte *HNRT* obtient également des taux d'efficacité satisfaisants bien que légèrement inférieurs, ce qui s'explique non pas par une diminution de l'immunité, mais par une probable infection par un type HPV entre la première et la dernière dose vaccinale.

En ce qui concerne la cohorte *FAS*, elle obtient des taux d'efficacité bien plus faibles que les deux autres populations, étant donné que dans cette cohorte sont intégrés des sujets déjà infectés par un virus HPV et du fait que Gardasil® n'a aucune action curative.

2.3.1.3. RÉSULTATS OBTENUS À LONG TERME

2.3.1.3.1. CHEZ LES FEMMES DE 25 - 45ANS

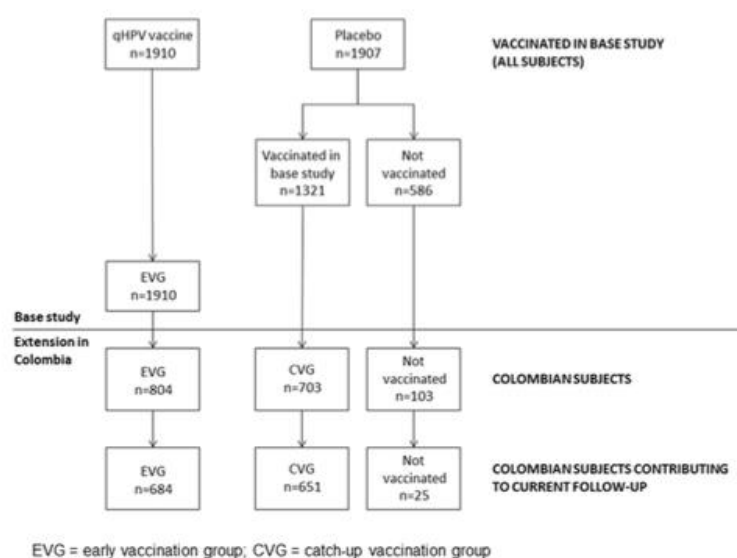


Figure 1. Subject accounting in base study and extension. 804 EVG subjects and 703 CVG subjects took part in the Colombian extension study. Data were available for 684 subjects in the EVG and 651 CVG subjects.
doi:10.1371/journal.pone.0083431.g001

Figure 117. Extension colombienne du Protocole P019

Une partie de la population du protocole *P019* a participé à l'extension de l'étude, il s'agit des sujets issus des centres colombiens. Ici sont présentés les résultats intermédiaires à 6 ans, soit deux années de plus que l'étude initiale. Cette étude à long-terme durera une dizaine d'année. (Figure 117)

Au cours de cette extension, l'efficacité n'est plus contrôlée *versus* un groupe placebo. En effet, tous les sujet initialement placebos reçoivent à leur tour un schéma complet de vaccination par Gardasil®. Les résultats sont désormais exprimés en personne-année et non plus en pourcentage.

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE PPE :**

	n	Cases	PYR	Rate	95% CI
Per-protocol population (PPE)					
HPV 6/11/16/18-Related CIN or Condyloma	1,617	1	6,705.6	0.0	(0.0, 0.1)
By HPV Type					
HPV 6-Related CIN or Condyloma	1,330	0	5,515.4	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 11-Related CIN or Condyloma	1,330	0	5,515.4	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 16-Related CIN or Condyloma	1,351	1	5,611.5	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 18-Related CIN or Condyloma	1,524	0	6,314.1	0.0	(0.0, 0.1)
By Endpoint Type (HPV 6/11/16/18-Related)					
CIN (any grade)	1,599	1	6,349.8	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 1	1,599	0	6,352.4	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2 or worse	1,599	1	6,349.8	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2	1,599	1	6,349.8	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 3	1,599	0	6,352.4	0.0	(0.0, 0.1)
AIS	1,599	0	6,352.4	0.0	(0.0, 0.1)
Cervical Cancer	1,599	0	6,352.4	0.0	(0.0, 0.1)
Condyloma	1,617	0	6,696.8	0.0	(0.0, 0.1)

Figure 118. Résultats à 6 ans de l'efficacité vaccinale de Gardasil® en personne-année sur la cohorte PPE

A. Per-protocol efficacy (PPE) population (vaccine HPV types only)											
Endpoint	Period	Early Vaccination Group (N = 1,910)					Catch-up Vaccination Group (N = 1,907)				
		n	Cases	P-Y	Rate	95% CI	n	Cases	P-Y	Rate	95% CI
HPV 6/11/16/18-Related CIN or Condyloma	Day 1 - Year 2	1602	1	2276	0.0	(0.0, 0.2)	1599	8	2265	0.4	(0.2, 0.7)
	Year 2 - Year 4	1559	0	3024	0.0	(0.0, 0.1)	1550	11	2990	0.4	(0.2, 0.7)
	Year 4 - Year 6	927	0	1226	0.0	(0.0, 0.3)	-	-	-	-	-
HPV 16/18-Related CIN2 or Worse	Day 1 - Year 2	1570	1	2191	0.0	(0.0, 0.3)	1558	2	2174	0.1	(0.0, 0.3)
	Year 2 - Year 4	1483	0	2828	0.0	(0.0, 0.1)	1475	4	2806	0.1	(0.0, 0.4)
	Year 4 - Year 6	842	0	1109	0.0	(0.0, 0.3)	-	-	-	-	-
HPV 6/11-Related Condyloma	Day 1 - Year 2	1316	0	1872	0.0	(0.0, 0.2)	1316	3	1868	0.2	(0.0, 0.5)
	Year 2 - Year 4	1285	0	2491	0.0	(0.0, 0.1)	1285	4	2484	0.2	(0.0, 0.4)
	Year 4 - Year 6	751	0	1002	0.0	(0.0, 0.4)	-	-	-	-	-

Figure 119. Délais d'apparition des lésions dans la cohorte PPE

On étudie ici l'incidence cumulative des lésions liées aux quatre types vaccinaux HPV 6, 11, 16 et 18 depuis le début de l'étude. On observe, après un suivi de six ans, un seul cas de lésion CIN 2 relatif à HPV 16 dans la cohorte *PPE* (Figure 118). Ce cas est apparu au cours des deux premières années d'étude (Figure 119)

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE *HNRT* :**

Naïve to the relevant type population (HNRT)					
HPV 6/11/16/18-Related CIN or Condyloma	1,863	4	8,511.0	0.0	(0.0, 0.1)
By HPV Type					
HPV 6-Related CIN or Condyloma	1,535	1	7,041.1	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 11-Related CIN or Condyloma	1,535	0	7,041.6	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 16-Related CIN or Condyloma	1,572	3	7,187.2	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 18-Related CIN or Condyloma	1,760	0	8,052.8	0.0	(0.0, 0.0)
By Endpoint Type (HPV 6/11/16/18-Related)					
CIN (any grade)	1,862	3	8,108.1	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 1	1,862	1	8,110.7	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2 or worse	1,862	3	8,109.8	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2	1,862	3	8,109.8	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 3	1,862	1	8,112.3	0.0	(0.0, 0.1)
AIS	1,862	0	8,112.4	0.0	(0.0, 0.0)
Cervical Cancer	1,862	0	8,112.4	0.0	(0.0, 0.0)
Condyloma	1,863	1	8,509.0	0.0	(0.0, 0.1)

Figure 120. Résultats à 6 ans de l'efficacité vaccinale de Gardasil® en personne-année sur la cohorte *HNRT*

On observe dans la cohorte *HNRT*, quatre cas de lésions dont 3 lésions de type CIN relatives à HPV 16, et 1 lésion condylomateuse relative à HPV 6 (Figure 120). Ces lésions sont toutes apparues au cours de l'étude initiale.

○ **RÉSULTATS POUR LA COHORTE *FAS* :**

Full analysis set population (FAS)					
HPV 6/11/16/18-Related CIN or Condyloma	1,910	36	8,601.8	0.4	(0.3, 0.6)
By HPV Type					
HPV 6-Related CIN or Condyloma	1,910	10	8,702.7	0.1	(0.1, 0.2)
HPV 11-Related CIN or Condyloma	1,910	1	8,728.9	0.0	(0.0, 0.1)
HPV 16-Related CIN or Condyloma	1,910	25	8,639.0	0.3	(0.2, 0.4)
HPV 18-Related CIN or Condyloma	1,910	3	8,724.9	0.0	(0.0, 0.1)
By Endpoint Type (HPV 6/11/16/18-Related)					
CIN (any grade)	1,909	29	8,303.6	0.3	(0.2, 0.5)
CIN 1	1,909	17	8,310.6	0.2	(0.1, 0.3)
CIN 2 or worse	1,909	21	8,311.9	0.3	(0.2, 0.4)
CIN 2	1,909	11	8,313.7	0.1	(0.1, 0.2)
CIN 3	1,909	16	8,317.1	0.2	(0.1, 0.3)
AIS	1,909	0	8,319.2	0.0	(0.0, 0.0)
Cervical Cancer	1,909	0	8,319.2	0.0	(0.0, 0.0)
Condyloma	1,910	7	8,698.1	0.1	(0.0, 0.2)

Figure 121. Résultats à 6 ans de l'efficacité vaccinale de Gardasil® en personne-année sur la cohorte *FAS*

B. Full analysis set (FAS) population.											
Endpoint	Period	Early Vaccination Group (N = 1,910)					Catch-up Vaccination Group (N = 1,907)				
		n	Cases	P-Y	Rate	95% CI	n	Cases	P-Y	Rate	95% CI
HPV 6/11/16/18-Related CIN or Condyloma	Day 1 to Year 2	1886	29	3627	0.8	(0.5, 1.1)	1884	41	3614	1.1	(0.8, 1.5)
	Year 2 to Year 4	1757	6	3402	0.2	(0.1, 0.4)	1744	19	3352	0.6	(0.3, 0.9)
	Year 4 to Year 6	1040	1	1371	0.1	(0.0, 0.4)	-	-	-	-	-
HPV 16/18-Related CIN2 or Worse	Day 1 to Year 2	1862	17	3577	0.5	(0.3, 0.8)	1862	19	3573	0.5	(0.3, 0.8)
	Year 2 to Year 4	1712	4	3259	0.1	(0.0, 0.3)	1706	8	3236	0.2	(0.1, 0.5)
	Year 4 to Year 6	978	0	1284	0.0	(0.0, 0.3)	-	-	-	-	-
HPV 6/11-Related Condyloma	Day 1 to Year 2	1884	5	3662	0.1	(0.0, 0.3)	1883	8	3657	0.2	(0.1, 0.4)
	Year 2 to Year 4	1781	2	3449	0.1	(0.0, 0.2)	1776	4	3426	0.1	(0.0, 0.3)
	Year 4 to Year 6	1041	0	1390	0.0	(0.0, 0.3)	-	-	-	-	-
HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59-Related CIN or Condyloma	Day 1 to Year 2	1886	63	3593	1.8	(1.3, 2.2)	1884	61	3595	1.7	(1.3, 2.2)
	Year 2 to Year 4	1727	28	3312	0.8	(0.6, 1.2)	1725	24	3308	0.7	(0.5, 1.1)
	Year 4 to Year 6	1002	1	1304	0.1	(0.0, 0.4)	-	-	-	-	-
HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59-Related CIN2 or Worse	Day 1 to Year 2	1862	32	3570	0.9	(0.6, 1.3)	1862	18	3573	0.5	(0.3, 0.8)
	Year 2 to Year 4	1707	6	3254	0.2	(0.1, 0.4)	1707	6	3237	0.2	(0.1, 0.4)
	Year 4 to Year 6	976	2	1280	0.2	(0.0, 0.6)	-	-	-	-	-

N = Number of subjects in the indicated group who received at least 1 dose of the qHPV vaccine.
P-Y = person years; Rate = rate per 100 person years at risk; CI = Confidence interval; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia.
doi:10.1371/journal.pone.0083431.t004

Figure 122. Délais d'apparition des lésions dans la cohorte FAS

Un total de 36 lésions est observé dans la cohorte FAS, dont 29 lésions de type CIN et 7 lésions condylomateuses. Tous les types HPV y sont représentés (Figure 121). La majorité de ces lésions est apparue au cours des deux premières années d'étude (Figure 122).

Ces résultats semblent confirmer l'efficacité à six ans post-vaccination de Gardasil® en ce qui concerne les lésions induites par les HPV vaccinaux. Mais, le nombre de sujets ainsi que le temps de suivi ne sont pas statistiquement suffisants pour démontrer de manière significative la protection à long terme de Gardasil® envers ces types de lésions. [43]

2.3.1.3.2. CHEZ LES FEMMES DE 9 - 15ANS

Protocol 018 Phase III immunogenicity and tolerability	Randomized (2:1), double blind, placebo-controlled, multicenter study	Demonstrate similar anti-HPV titers in males 9-15 years of age compared with females 9-15 years of age	Total : 939 females and 842 males 9-15 years of age qHPV vaccine: 567 males, 617 females Placebo : 275 males, 322 females	qHPV vaccine 0.5mL IM dose Placebo: 0.5mL IM dose of placebo (normal saline without adjuvant) Vaccine schedule: Day 1, Mo 2, Mo 6
---	---	--	---	--

Figure 123. Protocole 018

Une seule étude, l'étude P018, s'est focalisée sur cette tranche d'âge. 1661 jeunes filles et garçons âgés de 9 à 15 ans ont reçu au moins une dose de vaccin (N= 1184) ou de placebo (N=597). Une partie de ces sujets a participé à l'extension de l'étude. Pour une question d'éthique, seuls les sujets âgés de plus de 16 ans sont éligibles aux études d'efficacité. (Figure 123)

L'étude initiale a duré 3,5ans, et comportait deux groupes de sujets l'un vacciné par Gardasil® (cohorte EVG, *Early Vaccinated Group*), l'autre groupe étant le groupe placebo. Au mois 30, les sujets initialement placebos, se sont, à leur tour vu administrer au moins une dose de Gardasil® (cohorte CVG, *Catch-up Vaccinated Group*) (Figure 124).

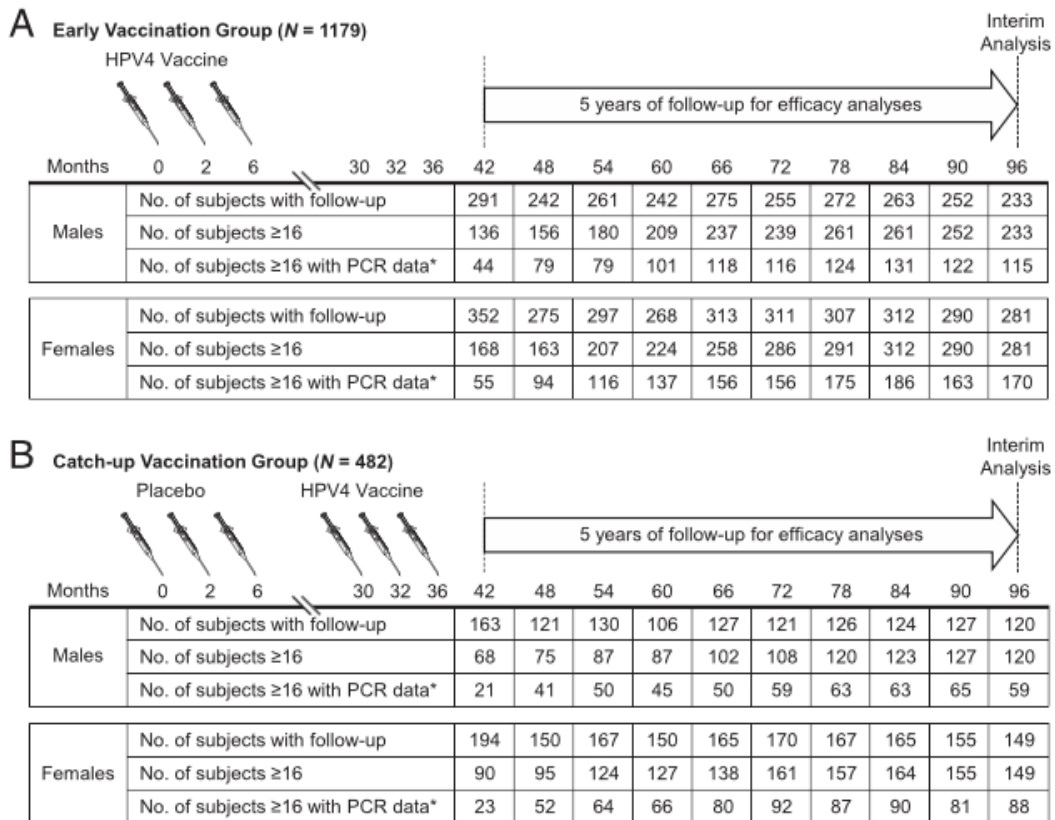


Figure 124. Protocole de l'étude P018

Les analyses d'efficacité ont donc débutées au mois 42 et se prolongent jusqu'au mois 126, soit 10,5 ans au total. Ici sont présentés les résultats au mois 96. On cherche à mettre en évidence plusieurs critères histologiques persistants (lésions CIN, AIS, VIN, VaIN, Condylomes, et cancer du col) liés aux HPV vaccinaux.

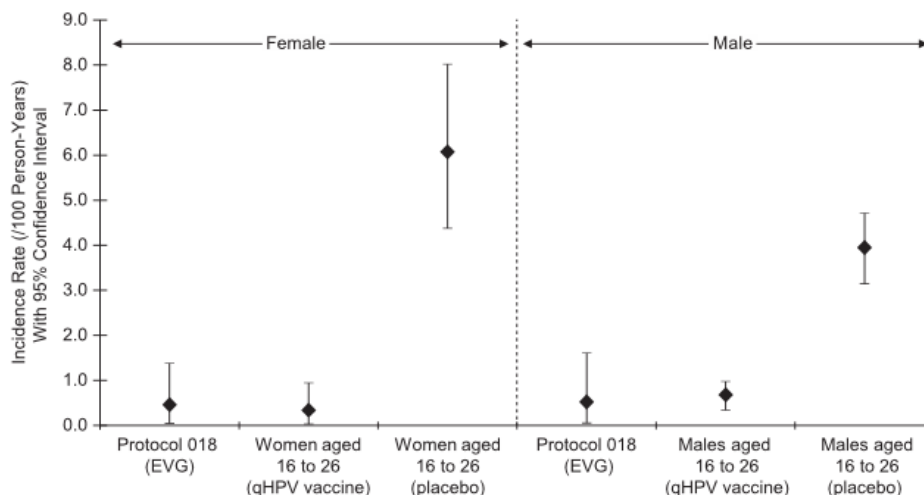


Figure 125. Incidence des lésions persistantes relatives à HPV 6, 11, 16, 18 chez les sujets du protocole P018 comparativement aux sujets âgés de 16 à 26 ans

Chez les femmes incluses dans l'étude P018, le taux d'incidence (calculé pour 100 personnes-années) est comparable au taux obtenu chez les sujets de 16 à 26 ans et très inférieur à celui obtenu pour les sujets non vaccinés (Figure 126).[46]

Aucun cas de lésion CIN (tous types confondus) et de lésion externe liées aux types HPV vaccinaux n'a été observé dans les groupes EVG et CVG de la cohorte PPE.

Deux cas d'infection persistante relatifs au virus HPV 16 ont été observés dans le groupe EVG, ce qui représente une incidence de 0,3 pour 100 personnes-années (0,0-1,1 ; IC à 95%).

Un seul cas d'infection persistante, également relatif au virus HPV 16, a été observé dans le groupe CVG, ce qui représente une incidence de 0,5 pour 100 personnes-années (0,0-2,6 ; IC à 95%).
(Figure 126)

TABLE 4 Vaccine Effectiveness in Preventing HPV6/11/16/18-Related Persistent Infection or Disease, ITT Populations

Endpoint	EVG				CVG			
	n	No. of cases	Rate ^a	95% CI	n	No. of cases	Rate ^a	95% CI
Females								
HPV6/11/16 or 18-related persistent infection or disease	256	2	0.3	0-1.1	126	6	1.8	0.7-4.0
HPV6-related	256	0	0	0-0.5	126	0	0	0-1.1
HPV11-related	256	0	0	0-0.5	126	0	0	0-1.1
HPV16-related	256	2	0.3	0-1.1	126	2	0.6	0.1-2.1
HPV18-related	256	0	0	0-0.5	126	4	1.2	0.3-3.1
HPV6/11/16 or 18-related persistent infection	240	2	0.3	0-1.2	121	6	2.0	0.7-4.4
HPV6-related	240	0	0	0-0.6	121	0	0	0-1.2
HPV11-related	240	0	0	0-0.6	121	0	0	0-1.2
HPV16-related	240	2	0.3	0-1.2	121	2	0.6	0.1-2.3
HPV18-related	240	0	0	0-0.7	121	4	1.3	0.4-3.5
HPV6/11/16 or 18-related cervical disease	206	0	0	0-0.7	107	1 ^b	0.3	0-1.9
HPV6/11/16 or 18-related genital warts or vulvar/vaginal disease	256	0	0	0-0.6	126	0	0	0-1.1
Males								
HPV6/11/16 or 18-related persistent infection or disease	173	2	0.4	0.1-1.5	90	1	0.4	0-2.4
HPV6-related	173	1	0.2	0-1.2	90	1	0.4	0-2.4
HPV11-related	173	0	0	0-0.8	90	0	0	0-1.6
HPV16-related	173	1	0.2	0-1.2	90	0	0	0-1.6
HPV18-related	173	0	0	0-0.8	90	0	0	0-1.6
HPV6/11/16 or 18-related persistent infection	171	2	0.4	0.1-1.6	89	1	0.4	0-2.4
HPV6-related	171	1	0.2	0-1.2	89	1	0.4	0-2.4
HPV11-related	171	0	0	0-0.8	89	0	0	0-1.6
HPV16-related	171	1	0.2	0-1.2	89	0	0	0-1.6
HPV18-related	171	0	0	0-0.8	89	0	0	0-1.6
HPV6/11/16 or 18-related disease	173	0	0	0-0.8	89	0	0	0-1.6

CI, confidence interval; n, number of subjects with at least 1 follow-up visit for effectiveness. A subject is counted only once within each applicable row but may appear in more than 1 row.

^a Number of subjects with an endpoint per 100 person-years-at-risk.

^b The single case of cervical disease was HPV18-related CIN1.

Figure 126 Efficacité vaccinale de Gardasil® dans la prévention des lésions relatives aux types HPV vaccinaux dans la cohorte ITT

Aucun cas de lésion CIN (tous types confondus) et de lésions externes liées aux HPV vaccinaux n'a été observé dans le groupe EVG, contre un cas de lésion CIN 1 observé dans le groupe CVG pour la cohorte ITT.

Deux cas d'infection persistante relatifs au virus HPV 16 ont été observés dans le groupe EVG, ce qui représente une incidence de 0,3 pour 100 personnes-années (0,0-1,1 ; IC à 95%).

Au total six cas d'infection persistante identifiés dans le groupe CVG dont quatre relatifs à HPV 16 et deux relatifs à HPV 18, ce qui représente une incidence de 1,8 pour 100 personnes-années (0,7-4,0 ; IC à 95%). (Figure 126)

Il n'y a que peu de cas constatés sur les cinq années d'extension de l'étude, soit environ cinq ans, avec un nombre de cas supérieur dans le groupe CVG. Cela peut s'expliquer par le fait que ce soit le groupe ayant reçu le vaccin au mois 42, et donc probablement infecté dans l'intervalle de temps « placebo-vaccin ».

Bien que les résultats de l'étude soient satisfaisants, de nouveau, la puissance statistique de l'étude est trop faible pour toute éventuelle conclusion.[38]

2.3.2. CERVARIX®

2.3.2.1. LES MARQUEURS D'EFFICACITÉ

Le cancer du col de l'utérus étant trop long à se développer, des marqueurs de substitution, considérés comme des étapes indispensables à son apparition ont été utilisés. Ils sont les suivants :

- Les Cellules malpighiennes atypiques d'origine indéterminée (ASC-US)
- 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)

2.3.2.2. RÉSULTATS À L'OBTENTION DE L'AMM EN 2007

2.3.2.2.1. EFFICACITÉ VACCINALE CHEZ LES FEMMES DE 16 – 25 ANS

2.3.2.2.1.1. LES ÉTUDES RÉALISÉES

IIb	HPV-001	15-25	Brazil, Canada, USA	Efficacy in an HPV naïve population	1113 (560)
IIb	HPV-007	15-25 in HPV-001 (primary study)	Brazil, Canada, USA	Follow-up efficacy in a HPV naïve population up to 6.4 years	776 (393)
III	HPV-008	15-25	Australia, Belgium, Brazil, Canada, Finland, Germany, Italy, Mexico, Philippines, Spain, Taiwan, Thailand, UK, US	Efficacy in a general population (naïve or non-naïve to HPV)	18644 (9319)

Figure 127. Études menées pour le vaccin Cervarix®

A. L'ÉTUDE HPV 001

Il s'agit d'une étude de phase IIb, menée en double aveugle *versus* placebo, sur 1113 filles naïves vis à vis de 14 types d'HPV oncogéniques. Cette étude a été réalisée à travers différents pays comme les États Unis, le Canada et le Brésil. Le but est d'étudier l'efficacité de Cervarix® sur la population cible. L'étude a été suivie jusqu'à 27 mois.

B. L'ÉTUDE HPV 007

Cette étude correspond au prolongement de l'étude HPV 001, le suivi allant de 3 à 6,4 ans. Cette étude est menée sur 776 filles issues de l'étude HPV 001.

C. L'ÉTUDE HPV 008

Il s'agit d'une étude de phase III, menée en double aveugle et randomisée, *versus* un second groupe ayant reçu le vaccin contre l'hépatite A. La population est de 18644 filles issues des centres d'Amérique du Nord et du Sud, d'Europe, d'Australie et d'Asie. Cette étude regroupe différentes cohortes : ATP, TVC-naïve, TVC dont le statut sérologique est inconnu.

Deux analyses ont lieu dans cette étude :

- une analyse intermédiaire menée lorsque 23 cas de lésions CIN 2+ liés aux HPV 16 et/ou 18 ont lieu dans la cohorte *TVC-1*,
- une analyse finale menée lorsque 36 cas de lésions CIN 2+ liés aux HPV 16 et/ou 18 ont lieu, dont au moins 15 cas liés à HPV 18.

2.3.2.2.1.2. LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

Les données d'efficacité sont basées sur la détection d'HPV 16 et/ou 18 dans un échantillon à un moment donné, sans savoir si le type d'HPV détecté dans l'échantillon est bien responsable de la lésion constatée. Un algorithme a alors été créé.

Si un seul type d'HPV est détecté dans la lésion, celui-ci est directement considéré comme responsable de la lésion.

Si plus d'un type d'HPV est détecté dans la lésion, on analyse alors les deux échantillons précédents de la manière suivante :

- si le même type d'HPV est présent dans la lésion et dans au moins un des deux échantillons précédents, alors il est considéré comme responsable de cette lésion,
- si aucun des types d'HPV présent dans la lésion n'est détecté dans les deux échantillons précédemment réalisés, alors ils sont tous considérés comme responsables de cette lésion.

Les résultats d'efficacité donnés ci-dessous correspondent aux résultats issus de l'étude HPV 008 (au mois 40), seuls résultats statistiquement significatifs.

A. EFFICACITÉ CONTRE LES LÉSIONS CIN 1+ LIÉES À HPV 16 ET 18

Concernant les lésions de type CIN 1+ liées aux HPV 16 et 18, une efficacité statistiquement significative a été calculée. Elle est de 91,7% (82,4-96,7 ; IC à 96,1%) dans la cohorte *ATP* et de 91,8% (84,5-96,2 ; IC à 96,1%) dans la cohorte *TVC-1*.

En utilisant l'algorithme, on passe à une efficacité vaccinale de 97,8% (91,4-99,8 ; IC à 96,1%) pour la cohorte *ATP*, et à 96,1% (90,3-98,8 ; IC à 96,1%) dans la cohorte *TVC-1*.

B. EFFICACITÉ CONTRE LES LÉSIONS CIN 2+ LIÉES À HPV 16 ET 18

○ RÉSULTATS POUR LA COHORTE ATP :

HPV Type	ATP cohort for efficacy				
	Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy		
			%	96.1% CI	P-value
HPV-16/18	7344 (4)	7312 (56)	92.9	79.9, 98.3	<0.0001
HPV-16	6303 (2)	6165 (46)	95.7	82.9, 99.6	<0.0001
HPV-18	6794 (2)	6746 (15)	86.7	39.7, 98.7	0.0013

Figure 128 Résultats d'efficacité vaccinale de Cervarix® envers les lésions CIN 2+ liées aux types vaccinaux dans la cohorte ATP

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

Figure 129 Résultats d'efficacité vaccinale de Cervarix® envers les lésions CIN 2+ liées aux types vaccinaux dans la cohorte ATP après application de l'algorithme

On observe que l'application de l'algorithme permet de ne plus prendre en compte des cas de lésions CIN 2+ probablement liés à d'autres types HPV, ce qui augmente les pourcentages d'efficacité. En effet, l'efficacité vaccinale de Cervarix® sur les lésions CIN 2+ liées aux deux types d'HPV vaccinaux passe de 92,9% à 98,1% dans la cohorte ATP après application de l'algorithme (Figure 130). L'efficacité vaccinale est alors plus que satisfaisante.

○ RÉSULTATS POUR LA COHORTE TVC-1 :

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 130. Résultats d'efficacité vaccinale de Cervarix® envers les lésions CIN 2+ liées aux types vaccinaux dans la cohorte TVC-1

HPV Type	TVC-1				
	Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy		
			%	96.1% CI	P-value
HPV-16/18	8040 (2)	8080 (87)	97.7	91.0, 99.8	<0.0001
HPV-16	6921 (1)	6923 (71)	98.6	91.5, 100	<0.0001
HPV-18	7455 (1)	7480 (22)	95.4	70.1, 99.9	<0.0001

Figure 131. Résultats d'efficacité vaccinale de Cervarix® envers les lésions CIN 2+ liées aux types vaccinaux dans la cohorte TVC-1 après application de l'algorithme

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 (Figure 132). L'efficacité vaccinale est ici aussi, plus que satisfaisante.

C. EFFICACITÉ CONTRE LES INFECTIONS PERSISTANTES LIÉES À HPV 16 ET 18

Endpoint	ATP cohort for efficacy					TVC-1				
	Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy			Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy		
			%	96.1% CI	P-value			%	96.1% CI	P-value
6-month	7177 (32)	7122 (497)	93.8	91.0,95.9	<0.0001	7941 (71)	7964(671)	89.8	86.8,92.2	<0.0001
12-month	7035 (21)	6984 (233)	91.2	85.9,94.8	<0.0001	7812 (53)	7823(347)	85.0	79.7,89.2	<0.0001

Figure 132. Résultats d'efficacité de Cervarix® envers les infections persistantes liées aux types HPV vaccinaux dans les cohortes ATP et TVC-1

L'efficacité de Cervarix® sur les infections persistantes est élevée dans les deux cohortes envers HPV 16 et 18, avec un taux de 93,8% et de 91,2% respectivement à 6 et à 12 mois dans la cohorte ATP, et un taux de 89,8% et de 85% respectivement à 6 et à 12 mois dans la cohorte TVC-1 (Figure 133).

D. EFFICACITÉ CONTRE LES LÉSIONS VIN 1+ ET VAIN 1+ LIÉES À HPV 16 ET 18

ATP cohort for efficacy					TVC-1				
Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy			Cervarix N(Cases)	Control N(Cases)	Vaccine Efficacy		
		%	96.1% CI	P-value			%	96.1% CI	P-value
7344 (2)	7312 (10)	80.0	0.3,98.1	0.0221	8040(2)	8080(12)	83.2	(20.2,98.4)	0.0129

Figure 133. Résultats d'efficacité de Cervarix® envers les lésions VIN et VaIN liées aux types HPV vaccinaux dans les cohortes ATP et TVC-1

Dans les deux cohortes, l'efficacité de Cervarix® est supérieure à 80%, ce qui atteste d'une bonne efficacité du vaccin contre les lésions vaginales et vulvaires liées à HPV 16 et 18 sur les populations naïves (Figure 134).

E. EFFICACITÉ CONTRE TOUS TYPES D'HPV

L'impact de Cervarix® vis-à-vis de tous les types d'HPV oncogéniques résulte d'une combinaison de croisement d'efficacité envers 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 au mieux cet impact vaccinal attendu. Il est le plus fort pour la cohorte TVC-naïve qui représente la population ciblée par une vaccination de routine, et il est le plus faible pour la cohorte TVC qui représente la population ciblée par une vaccination de rappel.

On observe une efficacité statistiquement significative en ce qui concerne les lésions CIN 1+ et CIN 2+ dans les deux groupes. Elle est cependant beaucoup plus

importante dans la cohorte *TVC-naïve* (21,7% versus 50,1% pour les lésions CIN 1+ ; 30,4% versus 70,2% pour les lésions CIN 2+) (Figure 135).

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 134. Efficacité vaccinale de Cervarix® sur les lésions CIN liées à tous les types d'HPV dans les cohortes *TVC-naïves* et *TVC*

Le marqueur d'efficacité le plus proche du cancer (lésion CIN 3+) est celui possédant le meilleur taux d'efficacité dans les deux groupes, mais reste cependant supérieur dans la cohorte *TVC-naïve* (33,4% versus 87,0%). Ce tableau montre que l'efficacité vaccinale augmente avec la sévérité des lésions.

Au sein d'une population naïve, Cervarix® protège de toutes lésions CIN 2+ et CIN 3+ à hauteur de 70,2% et 87,0% respectivement.

La proportion de lésions CIN 2+ associées aux HPV 16 et 18 étant d'environ 52%, et de 70% en ce qui concerne les lésions CIN 3+, on en déduit une efficacité vaccinale allant au-delà de la simple protection contre HPV 16 et 18, c'est ce que l'on appelle la protection croisée.

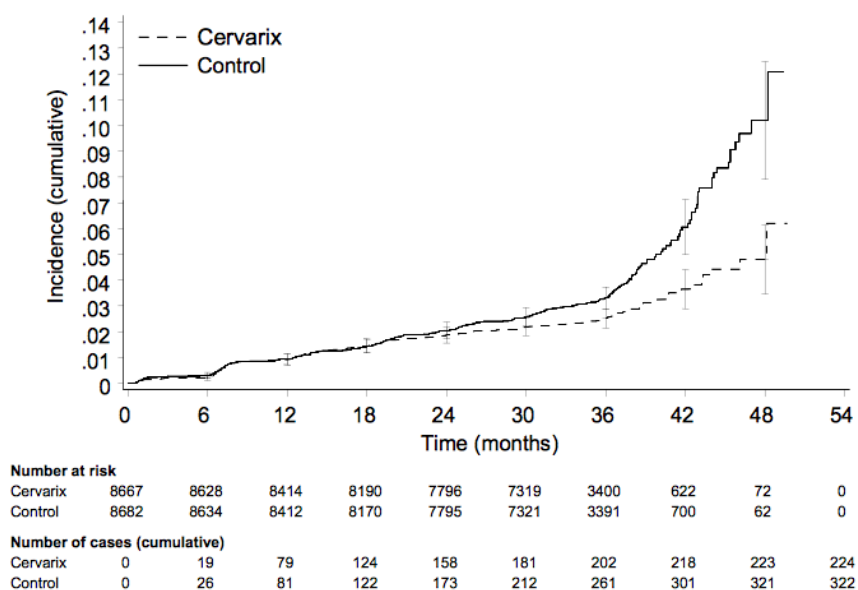


Figure 135. Incidence cumulative de lésions CIN 2+ associées à tout type d'HPV pour la cohorte *TVC* versus contrôle

Les deux populations présentent des courbes qui se confondent jusqu'au mois 18. Cela peut se justifier par la présence de lésions CIN 2+ pré-vaccination. Au-delà du mois 18, les deux courbes se séparent franchement, avec l'apparition de lésions CIN 2+ provenant d'infections post-vaccination, la divergence est nette au mois 36 (Figure 136).

F. EFFICACITÉ SUR LA RÉDUCTION DES EXCISIONS CERVICALES

Cohort	Cervarix N (Cases)	Control N (Cases)	Vaccine Efficacy		
			%	96.1% CI	P-value
TVC	8667 (180)	8682 (240)	24.7	7.4, 38.9	0.0035
TVC-naive	5449 (26)	5436 (83)	68.8	50.0, 81.2	<0.0001

Figure 136. Efficacité de Cervarix® sur les excisions cervicales selon la cohorte

Le vaccin Cervarix® possède, tout comme son homologue Gardasil®, une efficacité quant à la réduction des procédures d'excision cervicale. La différence d'efficacité entre les cohortes TVC et TVC-naïve est importante (24,7% versus 68,8% respectivement) (Figure 137).

Toutes ces études réalisées prouvent l'importance de vacciner les sujets avant le début de toute activité sexuelle (sujets naïfs vis-à-vis des souches HPV oncogéniques). [47]

2.3.2.3. À LONG TERME

2.3.2.3.1. CHEZ LES 16-23 ANS

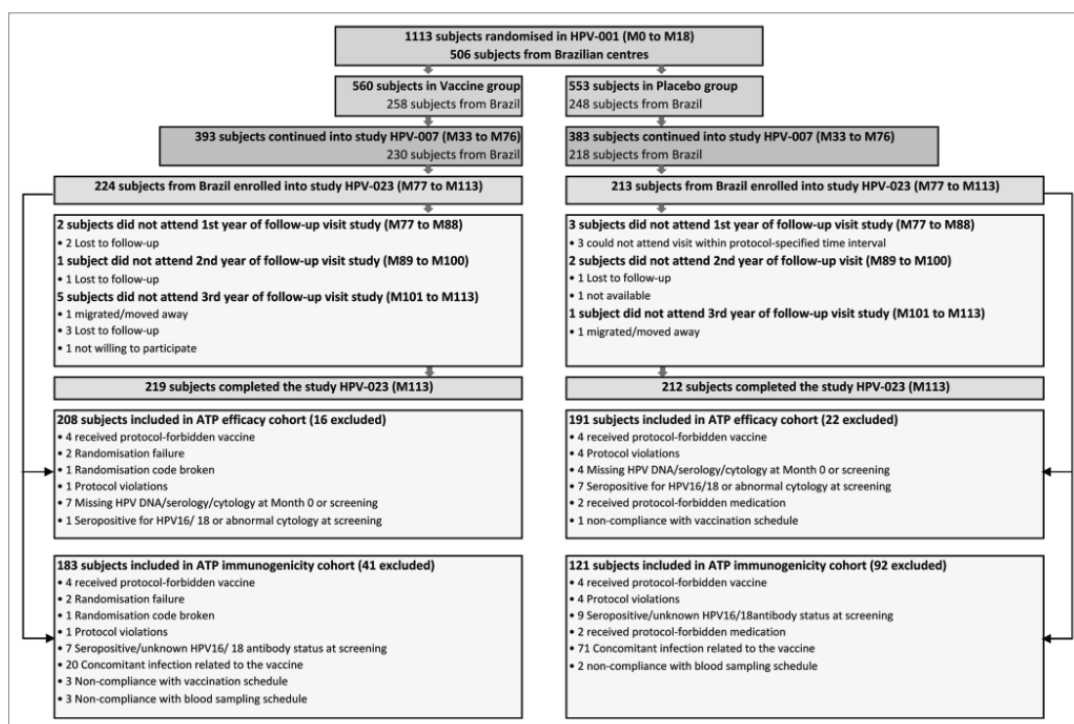


Figure 137. Design du protocole HPV 001/007/023

Une extension de l'étude HPV 007 a permis d'estimer l'efficacité vaccinale de Cervarix® à plus long terme, il s'agit de l'étude HPV 023. Cette étude regroupe les sujets issus des centres de vaccination brésiliens. Au total, 431 sujets ont été suivis jusqu'au mois 113.

À partir de cette étude totale, il a été possible de combiner les résultats d'efficacité du vaccin Cervarix® envers HPV 16 et HPV 18, des études *HPV 001*, *HPV 007* et *HPV 023* (Figure 138).

Endpoint	Group	HPV-001/007/023 combined analysis ^a			
		N	n	T (y)	Vaccine efficacy, % (95% CI)
Incident infection*	Vaccine	193	3	1225-66	95.6 (86.2 to 99.1)
	Placebo	175	50	908-32	
Persistent infection (6-mo)*	Vaccine	193	0	1236-99	100 (84.1 to 100)
	Placebo	175	21	1021-98	
Persistent infection (12-mo)*	Vaccine	193	0	1236-99	100 (61.4 to 100)
	Placebo	175	10	1069-10	
≥ASC-US**	Vaccine	224	1	1590-12	97.1 (82.5 to 99.9)
	Placebo	219	30	1391-73	
≥LSIL**	Vaccine	224	1	1590-12	95.0 (68.0 to 99.9)
	Placebo	219	18	1443-89	
CIN1+**	Vaccine	219	0	1489-75	100 (45.2 to 100)
	Placebo	212	8	1393-81	
CIN2+**	Vaccine	219	0	1489-75	100 (-128.1 to 100)
	Placebo	212	3	1404-04	

Figure 138. Résultats d'efficacité combinés des études HPV 001/007/023, concernant les HPV 16 et 18

*Résultats obtenus sur la cohorte ATP

**Résultats obtenus sur la cohorte TVC

N= nombre total de jeunes femmes

n= nombre de femme ayant déclaré au moins un événement

Une efficacité vaccinale soutenue est visible envers l'incidence (95,6%) et la persistance à 6 et à 12 mois (100%) des lésions liées aux HPV 16 et 18 (Figure 139). En ce qui concerne ces mêmes critères mais vis à vis de tous les types HPV oncogènes, la puissance statistique de l'étude s'est révélée insuffisante pour toute conclusion d'efficacité vaccinale.

En ce qui concerne les anomalies cyto-histopathologiques, une très bonne efficacité vaccinale a été démontrée envers les ASC-US et pire (97,1%), les LSIL et pire (95%) et les lésions CIN 1+ (100%) associées aux types HPV 16 et 18. Vis à vis de tous les types HPV oncogènes, l'efficacité vaccinale est démontrée sur les ASC-US et pire (32,9%), les LSIL et pire (44,2%) et les lésions CIN 1+ (59,4%), mais les résultats sont moindres.

Les résultats à long terme prouvent une efficacité confirmée de Cervarix® envers les types HPV 16 et 18. Mais l'étude n'a cependant pas la puissance de démontrer l'efficacité du vaccin sur les lésions les plus à risque (CIN 2+), et donc les plus significatives d'un éventuel stade cancéreux. [34]

2.3.2.3.2. EFFICACITÉ CHEZ LES PLUS DE 26 ANS

L'étude VIVIANE s'intéresse aux femmes de plus de 26 ans. Elle regroupe 5752 sujets dans une cohorte *TVC* (2881 sujets vaccinés par Cervarix® et 2871 dans le groupe Placebo) et 4505 sujets dans une cohorte *ATP* (2264 sujets vaccinés par Cervarix® et 2241 sujets ayant reçu un placebo).

Bien que le risque d'infection soit plus élevé chez les jeunes filles sexuellement actives, les femmes plus âgées sont également plus sensibles aux infections HPV, ainsi qu'à la réapparition d'une infection après une période de latence.

Seuls les résultats intermédiaires à 4 ans sont disponibles.

2.3.2.3.2.1. EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN 1+ ET LES INFECTIONS PERSISTANTES À 6 MOIS LIÉES À HPV 16 ET 18

Lors de l'analyse intermédiaire, il n'y a eu que peu de cas de lésions CIN 1+, et les résultats d'efficacité contre ces derniers ne sont pas significatifs. Il a donc fallu combiner les résultats d'efficacité sur les infections persistantes à 6 mois à ceux des lésions CIN 1+. Cela, dans le but d'avoir une efficacité globale statistiquement significative concernant les lésions CIN 1+.

Ces résultats sont donc à interpréter de manière prudente en regard du peu de données réunies dans l'étude.

Pour les infections persistantes à 6 mois uniquement, l'efficacité vaccinale est significative : 82,9%(53,8-95,1 ; IC à 95%) dans la cohorte *ATP*.

En associant ces deux critères, cela permet de donner un résultat d'efficacité vaccinale significatif : 81,1% (52,1-94,0 ; IC à 95%).

Dans la cohorte *TVC*, l'efficacité vaccinale est plus faible : 43,9% (23,9-59,0 ; IC à 95%) en ce qui concerne les lésions CIN 1+ et infections persistantes à 6 mois combinée, et 47,0% (25,4- 62,7 ; IC à 95%) pour les infections persistantes à 6 mois uniquement. [39]

2.3.2.3.2.2. EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CIN 2+

Lors des études réalisées chez les jeunes filles de moins de 26 ans, les lésions CIN 2+ ont été des critères importants de détermination de l'efficacité vaccinale.

Chez les filles âgées de plus de 26 ans participant à l'étude VIVIANE, il est peu probable qu'il y ait suffisamment de cas de lésions CIN 2+, en regard de la taille des cohortes, pour fournir des données statistiquement satisfaisantes.

L'étude s'est donc focalisée sur les infections persistantes à 6 mois et aux CIN1+, considérées comme étroitement liées aux lésions CIN 2+.[39]

2.3.3. CONCLUSION GÉNÉRALE SUR LES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

Au vu des résultats d'efficacité obtenus à la fois pour Gardasil® et Cervarix®, seule une prise en charge vaccinale la plus précoce possible (avant toutes relations sexuelles) est nécessaire afin de bénéficier des meilleurs taux de protection.

En effet, les résultats d'efficacité sont très satisfaisants chez les jeunes femmes de 16 à 23 ans, et l'on peut supposer que l'efficacité est encore meilleure chez les jeunes filles de 9 à 15 ans, bien que toutes études d'efficacité dans cette tranche d'âge soient considérées comme non éthiques.

Il est cependant difficile de comparer directement l'efficacité des deux vaccins, principalement parce que les études qui ont été menées ont été réalisées sur des populations différentes et les techniques de dosage utilisées ne sont pas les mêmes. Néanmoins, dans les deux cas, les résultats ressortant de chaque étude montrent de très bons résultats d'efficacité sur les populations naïves vis-à-vis des HPV oncogéniques vaccinaux tant pour les lésions externes que pour les lésions CIN. Il existe également une efficacité vaccinale sur les sujets non-naïfs envers les types d'HPV vaccinaux mais bien moins importante.

Les résultats d'efficacité semblent tout de même en faveur de Cervarix® concernant les types HPV16 et 18 ainsi que contre d'autres types d'HPV oncogéniques.

À ce jour demeurent cependant quelques incertitudes sur l'efficacité à long-terme de Gardasil® et Cervarix®. Les études menées étant statistiquement trop faibles pour aboutir à une quelconque conclusion. Cela s'explique par plusieurs raisons :

- le délai important d'apparition de lésions cancéreuses (environ 10 à 20 ans)
- le faible nombre d'évènements dans le groupe contrôle
- la petite taille de l'échantillon
- la durée « limitée » de l'étude
- le vieillissement de la population étudiée (le risque d'infection par HPV étant supérieur au début de l'activité sexuelle et diminuant par la suite)

2.4. SÉCURITÉ VACCINALE

Beaucoup de polémiques ont surgi quant à la sécurité vaccinale, des hypothèses sur un éventuel lien avec des maladies auto-immunes ont vu le jour, laissant place à une cristallisation de la vaccination, notamment en France. Pour éclaircir certains points, et séparé le vrai du faux, une étude observationnelle de type « Exposé au vaccin » / « non exposée au vaccin » a été réalisée.

Les sujets inclus dans la cohorte devaient :

- Être des filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012
- Être affiliées au régime général
- Avoir eu au moins un recours aux soins deux ans avant l'inclusion
- Ne pas avoir reçu le vaccin anti HPV avant l'inclusion
- Ne pas avoir d'antécédents de M.A.I. (Maladie auto immune)

L'objectif de cette étude est d'estimer les risques absolus et relatifs de M.A.I. chez les jeunes filles exposées au vaccin anti HPV comparativement à celle non exposées.

14 événements jugés d'intérêt ont été sélectionnés :

Pathologies neurologiques :

- Affection démyélinisantes du système nerveux central
- Syndrome de Guillain-Barré

Pathologies rhumatologiques

- Lupus cutané et Lupus systémiques
- Sclérodermie localisée et sclérodermie systémique
- Vascularites
- Polyarthrite rhumatoïde/ arthrites juvéniles
- Myosite/ polymyosite/ dermatomyosite
- Syndrome de Goujerot Sjörgen

Pathologies hématologiques

- Purpura thrombopénique immunologique

Pathologies gastro-intestinales

- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- Malaisie de cœliaque

Pathologies endocriniennes

- Diabète de type 1
- Thyroïdite
- Pancréatite

Pour cette étude une exposition correspond au remboursement d'au moins une dose de l'un des deux vaccins.

La survenue d'un événement correspond à : une nouvelle ALD ; un traitement spécifique ; un événement dans les données d'hospitalisation.

Sur la population incluse, 2 252 716 femmes ont été étudiés et 842 120 (soit 37%) ont reçu un vaccin anti HPV.

Sur la population vaccinée environ 9/10 ont reçu le GARDASIL, les 64 % ont reçu trois doses.

Au total 3974 événements ont été identifiés.

2.4.1. SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standard. ¹	N	Incidence standard. ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
Analyse principale	21	0,4	19	1,4	3,62	1,73	7,59	0,001	4,00	1,84	8,69	0,000
Durée de suivi après 1^{ère} dose												
24 mois	21	0,4	18	1,5	3,99	1,92	8,30	0,000	4,38	2,03	9,44	0,000
12 mois	21	0,4	13	1,8	4,70	2,19	10,08	0,000	5,26	2,37	11,68	0,000
6 mois	21	0,4	8	2,0	4,87	2,05	11,60	0,000	5,58	2,26	13,78	0,000
3 mois	21	0,4	3	1,5	3,15	0,91	10,98	0,07	3,91	1,09	14,05	0,036

¹ Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); ² Hazard Ratio; ³ Régression de Cox (âge échelle de temps); ⁴ Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Figure 139 Nombre de Syndrome de Guillain-Barré observés dans les groupes vaccinés et non vaccinés.

Au cours de l'étude, 19 cas de Guillain-Barré sont survenus chez les vaccinés contre 21 chez les non vaccinés, l'association apparaît donc significative. (Quel que soit le vaccin.) Des analyses complémentaires ont donc été réalisées :

Fenêtre	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standard. ¹	N	Incidence standard. ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
0-3mois	21	0,4	6	3,1	10,43	3,88	28,05	<0.001	11,79	4,28	32,45	<0.001
3-12 mois	21	0,3	9	2,1	7,67	2,98	19,75	<0.001	8,60	3,26	22,65	<0.001
> 12 mois	21	0,3	4	1,0	3,38	0,95	12,07	0,06	3,88	1,06	14,25	0,041

¹ Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); ² Hazard Ratio; ³ Régression de Cox (âge échelle de temps); ⁴ Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Figure 140 Nombre de SGB observés selon leur délai d'apparition post-vaccination.

Ce tableau classe le risque de SGB par fenêtre d'exposition selon le moment d'apparition du SGB après la vaccination. Sur les 19 cas de SGB survenus sur la population vaccinée, le risque était le plus élevé au cours des trois mois suivant la dernière dose de vaccin.

L'étude s'est ensuite penchée sur la saisonnalité du SGB :

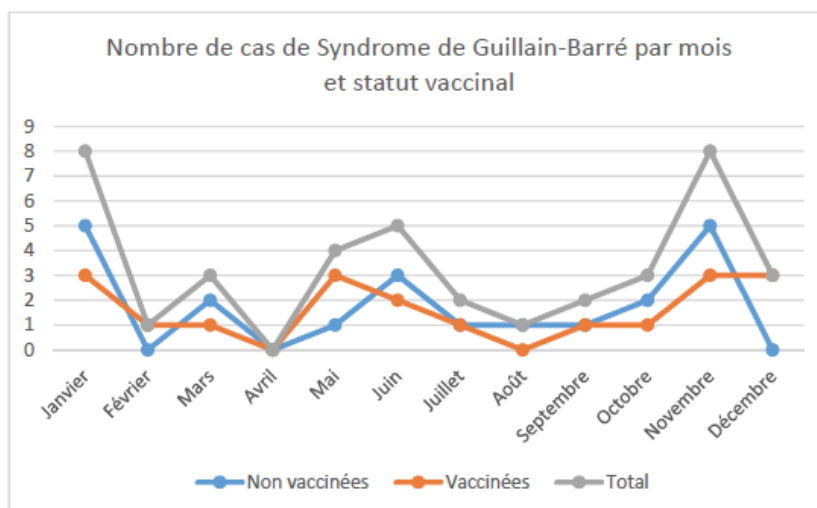


Figure 141 Périodes d'apparition des SGB au cours d'une année.

La répartition des cas de SGB selon les mois semble identique qu'il y ai eu exposition ou non au vaccin anti HPV. Avec un pic d'Octobre à Mars. Le lien entre SGB et vaccination anti-HPV, même s'il peut paraître réel reste donc assez faible, étant donné le faible nombre de cas observés malgré l'ampleur de l'étude. Mais il ne peut pour autant être écarté.

2.4.2. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standard. ¹	N	Incidence standard. ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
Analyse principale	647	16,9	293	21,0	1,27	1,09	1,47	0,002	1,19	1,02	1,39	0,032
Durée de suivi après 1^{ère} dose												
24 mois	647	16,4	246	20,5	1,25	1,07	1,46	0,006	1,18	1,00	1,39	0,050
12 mois	647	15,4	149	20,4	1,31	1,09	1,58	0,004	1,25	1,03	1,51	0,023
6 mois	647	14,8	84	21,3	1,41	1,12	1,77	0,004	1,35	1,06	1,70	0,014
3 mois	647	14,5	43	21,0	1,39	1,02	1,90	0,039	1,31	0,96	1,80	0,090

¹ Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); ² Hazard Ratio; ³ Régression de Cox (âge échelle de temps); ⁴ Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUC, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Figure 142 Nombre de cas de MICI observés dans les groupes vaccinés et non vaccinés

On observe une faible association entre la vaccination anti HPV et le risque de survenue de MICI. Une analyse complémentaire est venue approfondir ces données en classant les survenues de MICI par fenêtres d'expositions.

Fenêtre d'exposition	Non-exposées		Après vaccination		Analyse multivariée ³			
	N	Incidence standard. ¹	N	Incidence standard. ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p
0-3 mois	647	14,5	41	20,0	1,30	0,94	1,80	0,11
3-12 mois	647	15,8	108	20,6	1,23	0,99	1,52	0,06
12 mois et plus	647	18,5	144	21,7	1,12	0,91	1,38	0,28

¹ Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années; Standardisation sur la structure d'âge des filles exposées (après vaccin); ² Hazard Ratio; ³ Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur : année d'inclusion, zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations au cours du suivi.

Figure 143 Nombre de MICI observés selon leur délai d'apparition post-vaccination

L'association tend à être plus significative lors des trois premiers mois suivants la première dose de vaccination, et diminue par la suite.

En censurant la période de 3 mois suivant la dernière dose de vaccin, l'association entre la vaccination anti HPV et l'apparition de MICI n'apparaît plus significative. Étant donné le faible risque de MICI, les responsables de cette étude estiment que la très faible association statistique montrée ici ne permet pas de conclure à une augmentation du risque concernant cette pathologie.

Pour toutes les autres pathologies, l'absence de lien est démontrée. En effet, la population non vaccinée comporte des taux d'apparition de ces pathologies statistiquement non inférieurs, ou comporte un nombre d'apparition trop faible pour être significatif.[48]

2.5. COUVERTURE VACCINALE

2.5.1. ADAPTATION DU SCHÉMA VACCINAL

Les dossiers d'AMM des deux vaccins étaient, au départ :

Pour CERVARIX® : un schéma en trois doses avec une tolérance pour la deuxième injection entre un et deux mois et demi après la première, et la troisième dose entre cinq et douze mois après la première dose.

Pour GARDASIL® un schéma en trois doses dont la deuxième au moins un mois après la première et la troisième au moins trois mois après la deuxième, les trois doses devant être injectées en moins d'un an.

Avec un calendrier respecté, les réponses les plus fortes étaient constatées chez les filles de 9 à 15 ans. Mais devant la difficulté d'obtenir une couverture vaccinale satisfaisante, une adaptation est, dans une tranche d'âge, devenue possible. En effet, selon trois études randomisées de l'OMS, un schéma en 2 doses chez les filles âgées de 9 à 15 ans donne une immunogénicité non inférieure à 3 doses chez les femmes de plus de 15 ans (figure 144)

Table 3. Estimated vaccine efficacy against 12-month incident persistent infection for women who received one, two, and three doses of a HPV vaccine compared with a control vaccine

Doses, No.	Arm	Women, No.	Events, No.	Proportion of women with incident, 12-month persistent HPV16 or HPV18 infections, % (95% CI)*	HPV vaccine efficacy, % (95% CI)*	Efficacy relative to three-dose regimen, % (95% CI)*
3 (standard regimen)†	Control	3010	133	4.4% (3.7% to 5.2%)	80.9% (71.1% to 87.7%)	Referent
	HPV	2957	25	0.85% (0.56% to 1.2%)		
2‡	Control	380	17	4.5% (2.7% to 6.9%)	84.1% (50.2% to 96.3%)	104% (69.3% to 129%)
	HPV	422	3	0.71% (0.18% to 1.9%)		
1	Control	188	10	5.3% (2.7% to 9.3%)	100% (66.5% to 100%)	124%§
	HPV	196	0	0.0% (0.0% to 1.5%)		

* Human papillomavirus = HPV; 95% CI = 95% confidence interval.

† The distribution of the time at diagnosis of the case patients in the HPV and control arms was qualitatively assessed to determine whether the protection afforded by two doses may be short lived compared with that of three doses. Twenty (80.0%) of 25 breakthrough 1-year persistent HPV infections in the vaccine arm were first detected in the first year of follow-up (suggesting missed prevalent infections at enrollment) compared with 40 (30.1%) of 133 infections detected in the control arm. Sixteen (64.0%) of 25 breakthrough infections occurred among women who were HPV16 seropositive at enrollment.

‡ One of the three breakthrough infections was detected in each of the first 3 years of the study compared with 0%, 64.7%, 23.5%, and 11.8% of the 17 infections in years 1, 2, 3, and 4 of the study, respectively. One (33.3%) of the three breakthrough infections occurred in a woman who was HPV16 seropositive at enrollment.

§ No bootstrap confidence interval could be estimated due to the presence of zero events in the HPV arm after one dose of vaccine.

Figure 144 Efficacité vaccinale contre les infections persistantes à 12 mois avec une, deux, ou trois doses versus placebo.

L'étude souligne tout de même le fait que si une efficacité sur HPV 16 et 18 semble équivalente au bout d'un an entre le schéma en 3 doses et celui en 2 doses, aucune conclusion n'est possible quant à l'équivalence d'efficacité sur la protection croisée avec HPV31, 33, et 45 qui reste à démontrer.

Concernant l'efficacité d'un schéma à une seule dose, même si elle peut paraître réelle, elle est ici à nuancer pour plusieurs raisons. L'étude a suivi les personnes pendant seulement un an, et le nombre de jeunes filles ayant reçu une seule dose, et confrontées à une infection est trop faible pour pouvoir conclure.

Ces études ont ensuite démontré qu'un intervalle plus long entre la primo-vaccination et la dose de rappel donne des moyennes géométriques d'anticorps plus élevées

qu'un calendrier standard. Pour un schéma en 2 doses, il faut donc fonctionner avec une primo vaccination suivi d'un rappel au moins 4 mois après.

En effet, la vaccination implique la production de cellules B, à mémoire, qui sont situés dans la rate et les ganglions lymphatiques. Leur apparition fait suite à la première dose vaccinale, et nécessite au moins 4 mois pour se différencier en cellule à forte affinité. Cela explique qu'un calendrier vaccinal doit être réalisé sur une durée de 4 mois entre la première dose et la dose de rappel pour réactiver ces cellules mémoire et provoquer leur différenciation en cellules sécrétrices d'anticorps. [49] [50]

Devant ces résultats, le Haut Conseil de Santé Public recommande :

CEVARIX® 18/12/2013 :

- Un schéma en 2 doses pour les 9-14 ans révolus espacées de 6 mois (11-14 ans en France) est maintenant recommandé.
- Un schéma en 3 doses pour les 15-19 ans et pour les 11-14 ans ayant déjà reçu 2 doses espacées de moins de 5 mois.

GARDASIL® 27/03/2014 :

- Un schéma en 2 doses pour les 9-13 ans révolus espacées de 6 mois. (11-13ans en France) est maintenant recommandé.
- Un schéma en 3 doses pour les 14-19 ans et pour les 11-13 ans ayant déjà reçu 2 doses espacées de moins de 6 mois. [51], [52]

2.5.2. OBSERVANCE

2.5.2.1. IMPACT DE LA MODIFICATION DU SCHEMA VACCINAL

En France, les vaccins disponibles sont pris en charge à 65% par la sécurité sociale, qui couvre en théorie l'ensemble de la population française. Une part de 35% reste à charge des complémentaires, qui couvre environ 90% des français. Une étude s'est servie des données de l'assurance maladie, considérant que le remboursement d'un vaccin anti-HPV équivaut à son injection.

Avec ces données de remboursement de doses vaccinales, on a pu analyser l'impact de la modification du schéma vaccinal appliqué en 2012 qui consiste en un passage à deux doses pour les 11-14ans.

L'étude, menée en France, s'est focalisée sur les filles âgées de 11 à 17 ans, inscrites au régime général de l'assurance maladie, considérant qu'un remboursement d'une dose correspond à son injection.

De janvier 2012 à juin 2014, 7698 doses de vaccins ont été remboursées, dont 84% étaient des doses de Gardasil®.

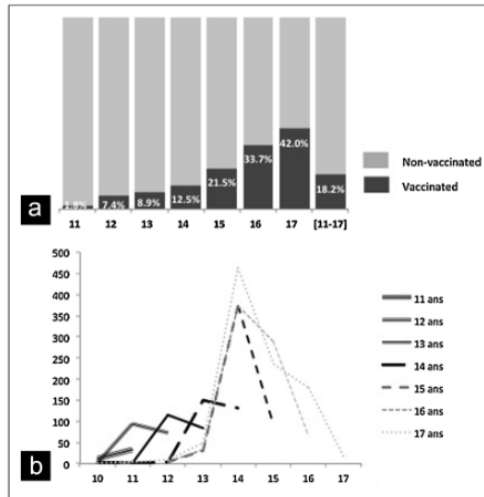


FIGURE 1
HPV vaccination coverage of girls aged 11 to 17 years at the last database update (06/15/2014). a: vaccination rates; b: age at the time of vaccination

Figure 145 couverture vaccinale selon l'âge

Figure 145a : Sur les 16 195 filles âgées de 11 à 17 ans, 18,2% (2940) ont été vaccinées mi-juin 2014. La figure 145b montre que l'âge de vaccination est plus bas pour les filles plus jeunes au moment de l'analyse, dû à la modification de population cible en 2012.

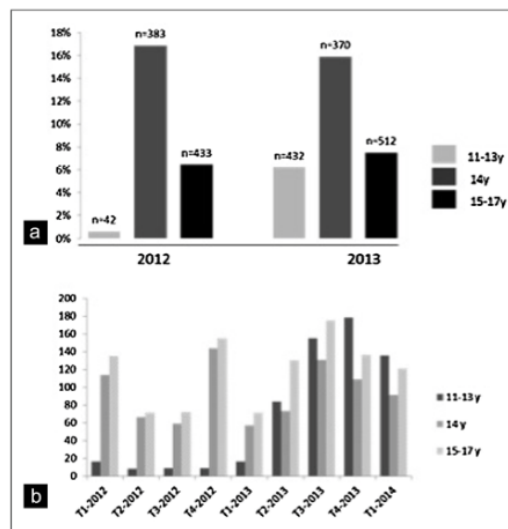


FIGURE 2
Evolution of vaccination coverage by age in 2012/2013. a: vaccination rates by age in 2012/2013; b: number of first injections by age

Figure 146 Évolution des taux de couverture vaccinale par tranche d'âge entre 2012 et 2013

La figure 146a montre l'augmentation de la vaccination chez les 11-13 ans après la modification de population cible, sans pour autant observer une diminution de la vaccination chez les jeunes filles de 14 ans.

La figure 146b montre les taux de vaccination selon l'âge. On observe que la majorité des jeunes filles se font vacciner entre 15 et 17 ans. Mais l'évolution des pratiques suite aux nouvelles recommandations (schéma en 2 doses) a permis une augmentation des vaccinations chez les 11-13 ans, et le maintien d'un taux stable de vaccination chez les 14-17 ans. Cela montre que changer l'âge cible de 14 ans à 11-14 ans permet d'obtenir de meilleurs taux de vaccination dans la population globale.

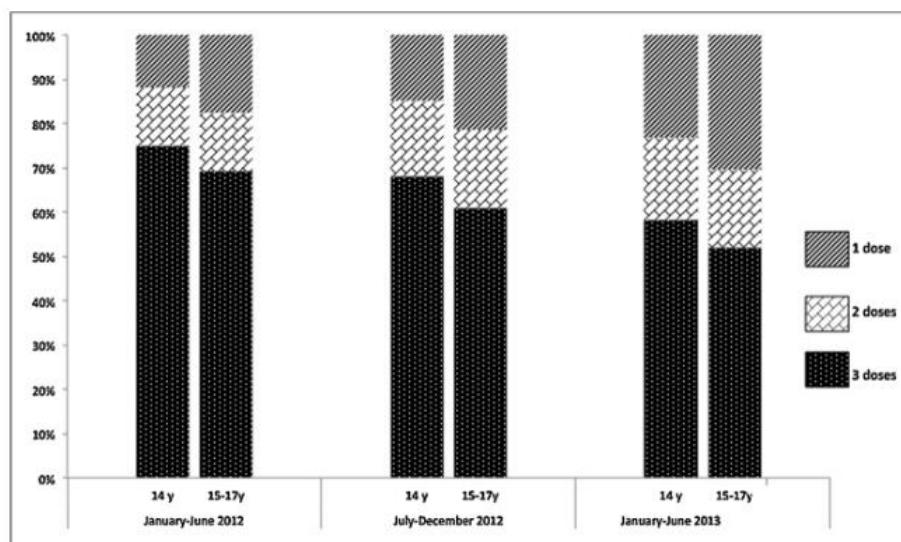


FIGURE 3
Evolution of vaccine doses delivered, depending on the age at vaccination

Figure 147 Évolution des délivrances de vaccin selon l'âge.

On obtient une meilleure observance du schéma vaccinale chez les 14 ans que chez les 15-17 ans, chez qui le nombre de sujet ne bénéficiant que d'une seule injection est plus important. En abaissant l'âge recommandé à 11-14 ans, le schéma vaccinal sera donc probablement plus facilement respecté.

L'impact observé est donc en faveur d'un abaissement de l'âge de la vaccination. De plus, cela permet également l'implication des pédiatres, avec une injection concomitante au rappel Diphtérie Tétanos Poliomyélite coqueluche possible.[53]

2.5.2.2. COUVERTURE VACCINALE

En utilisant ces mêmes données de remboursement de doses vaccinales de l'assurance maladie, on a pu estimer la couverture vaccinale concernant les vaccins anti-HPV Gardasil® et Cervarix® :

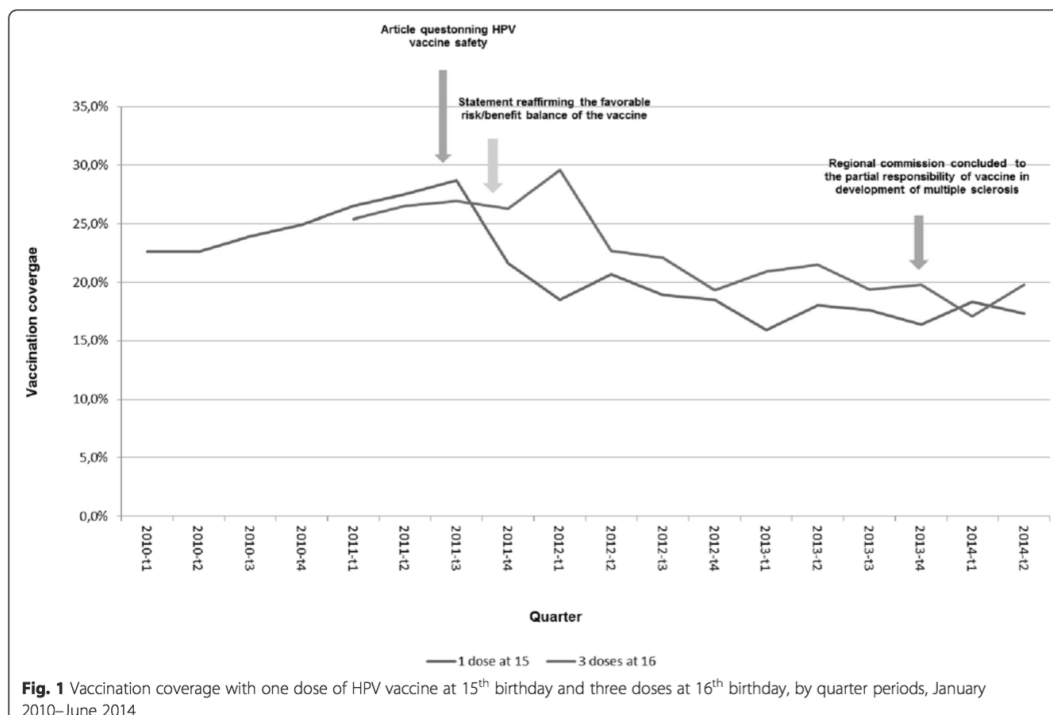


Figure 148 Couvertures vaccinales d'au moins une dose à 15 ans et de trois doses à 16 ans en France

La couverture vaccinale d'au moins une dose à 15 ans varie entre 23,7% et 26,5% entre 2010 et 2011, elle descend à 16,3% au premier trimestre de 2013 et reste en dessous des 18% depuis.

Concernant le schéma vaccinal complet, la couverture vaccinale suit la même variation, elle est montée à 28,2% en 2011 puis a chuté à 18,6% début 2014.

Ce graphique (figure 149) essaye d'établir un lien entre la couverture vaccinale française anti-HPV et le relai d'informations positives ou négatives par les médias.

À la première publication concernant les questions de sécurité du vaccin, la couverture a chuté de 25,6% fin 2011 à 19,8% début 2012.

Par la suite, aucune baisse de couverture vaccinale n'a été observée après l'indemnisation d'une jeune fille concernant l'apparition d'une sclérose en plaque suite à la vaccination anti-HPV. Cela s'expliquerait par le fait que la couverture vaccinale était déjà faible. (17,5% pour une dose).

Malheureusement, en 2011, le positionnement positif du Haut Conseil de Santé Public quant aux vaccins anti-HPV n'a pas été relayé par les médias, et n'a eu aucun

impact sur la couverture vaccinale. L'inquiétude du grand public concernant le profil de sécurité du vaccin, et sa pertinence en plus du dépistage ont affecté le taux de couverture vaccinale anti-HPV. En 2014, on obtient une couverture vaccinale toujours faible.[54]

2.5.2.3. FACTEURS INFLUENCANTS LA COUVERTURE VACCINALE

Si l'efficacité vaccinale est bien démontrée, à l'échelle d'une population, elle est surtout liée au taux de couverture vaccinale. En France, on estime qu'il faudrait un taux de 80% pour éviter 2495 cas de cancer du col de l'utérus et 17985 CIN2+ c'est à dire une baisse d'incidence respectivement de 72% et 54%.

Pour aller plus loin, une étude menée sur 2124 jeunes filles dans le sud de la France montre également que le milieu d'origine est lié à la volonté de vaccination.

Tableau 1 Caractéristiques des participantes (n=2124). Les valeurs sont exprimées en n (%) dans les autres cas, le mode d'expression est précisé.
Respondents' characteristics (n=2124). Values are expressed as n (%) otherwise specified.

Âge moyen (± DS) (ans)	20,4 (± 3,3)
Profession des parents	
Agriculteurs	30 (1,5)
Artisans / commerçants	187 (9,4)
Cadres / professions intellectuelles supérieures	495 (25)
Professions intermédiaires	419 (21,2)
Employés / ouvriers	403 (20,4)
Retraités	87 (4,4)
Chômeurs	91 (4,6)
Professions médicales	268 (13,5)
MT favorable au vaccin anti-HPV	1284 (77,7)
Appréhension à parler avec son MT	260 (12,4)
Sexuellement active	1497 (78)
Âge moyen des premiers rapports ^a (± DS) (ans)	16,7 (± 1,8)
Vaccination anti-HPV	
Vaccinée	873 (41,6)
Âge moyen de la vaccination ^b (± DS)	16,5 (± 1,7)
Nombre moyen d'injections réalisées ^b (± DS)	2,9 (± 0,3)
Vierge au moment de la vaccination ^b	485 (59,9)
Rapports < 1 an au moment du vaccin	231 (70,4)
3 injections faites	768 (93,3)
FCU déjà réalisé	930 (44,3)
Antécédent de CIN	50 (2,6)

CIN: néoplasie intraépithéliale cervicale; DS: déviation standard; MT: médecin traitant; FCU: frottis cervico-utérin.

^a Parmi les 1497 participantes sexuellement actives.

^b Parmi les 873 participantes ayant été vaccinées contre l'HPV.

Tableau 2 Niveau d'information des participantes vis-à-vis du vaccin anti-HPV et du dépistage par frottis cervico-utérin (FCU).

Knowledge of respondents regarding the HPV vaccine and the cytological screening of cervical cancer.

Se disant informées sur le vaccin anti-HPV	1924 (90,9)
Origine de l'information reçue^a	
Médecin	1222 (63,5)
Famille	719 (37,4)
Médias	1010 (52,5)
Lycée / faculté	435 (22,6)
Connaissance du nombre d'injections vaccinales nécessaires ^b	628 (83,3)
Intérêt du FCU	
Dépister une infection virale	1066 (50,2)
Dépister une lésion précancéreuse	1288 (60,6)
Dépister un cancer débutant	1062 (50)
Mode de réalisation du FCU	
Tous les 3 ans	142 (6,7)
Dès les premiers rapports sexuels	680 (32)
Après 25 ans	174 (8,2)
Même si vaccinée contre le HPV	711 (33,5)

^a Parmi les 1924 participantes se disant informées sur le vaccin anti-HPV.

^b Parmi les 754 participantes ayant répondu à cette question.

Figure 149 Caractéristiques des sujets participants à l'étude, ainsi que leurs connaissances vis à vis du vaccin et du dépistage par frottis.

1924 (90,9%) des jeunes filles participants à l'étude connaissent l'existence d'un vaccin anti HPV. L'information provient pour 63% d'entre elles du médecin, pour 52,5% des médias, pour 37,4% de la famille, et enfin pour 22,6% de l'école et/ou de l'université (Figure 150).

Tableau 3 Identification des facteurs ayant un impact significatif sur la probabilité des participantes d'être vaccinées contre l'HPV. Les valeurs sont exprimées en n (%) dans les autres cas, le mode d'expression est précisé.
Identification of factors having a significant impact on the probability of respondents to be vaccinated against HPV. Values are expressed as n (%) otherwise specified.

	Total	Vaccinée		p
		Non (n = 1251)	Oui (n = 873)	
Âge moyen (\pm DS) (ans)	20,5 (\pm 3,3)	21,2 (\pm 3,8)	19,4 (\pm 1,9)	< 0,001
<i>Profession des parents</i>				
Agriculteurs	29 (1,5)	18 (62,1)	11 (37,9)	
Artisans / commerçants	185 (9,5)	116 (62,7)	69 (37,3)	
Cadres / professions intellectuelles supérieures	488 (24,9)	249 (51,0)	239 (49,0)	
Professions intermédiaires	415 (21,2)	242 (58,3)	173 (41,7)	< 0,001
Employés / ouvriers	398 (20,3)	245 (61,6)	153 (38,4)	
Retraités	85 (4,3)	67 (78,8)	18 (21,2)	
Chômeurs	91 (4,7)	66 (72,5)	25 (27,5)	
<i>Professions médicales</i>				
Profession des parents	265 (13,5)	123 (46,4)	142 (53,6)	
Groupe A ^a	788 (40,3)	512 (65,0)	276 (35,0)	< 0,001
Groupe B ^b	1168 (59,7)	614 (52,6)	554 (47,4)	
Sexuellement actives	1485 (78)	840 (56,6)	645 (43,4)	0,131
Âge moyen des premiers rapports ^c (\pm DS) (ans)	16,7 (\pm 1,8)	16,8 (\pm 2,0)	16,7 (\pm 1,5)	0,239
FCU déjà réalisé	922 (44,4)	579 (62,8)	343 (37,2)	< 0,001
Antécédent de CIN	50 (2,6)	40 (80)	10 (20)	0,001
<i>Filière universitaire^d</i>				
Santé / médecine	1087 (59,9)	568 (52,3)	519 (47,7)	
Droit / lettres	118 (6,5)	61 (57,7)	57 (48,3)	< 0,001
Économie	162 (8,9)	94 (58)	68 (42)	
Science / architecture	122 (6,7)	60 (49,2)	62 (50,8)	
Social / éducation	325 (17,9)	251 (77,2)	74 (22,8)	
<i>Filières universitaires</i>				
Groupe 1 ^e	1489 (82,1)	783 (52,6)	706 (47,4)	< 0,001
Groupe 2 ^f	325 (17,9)	251 (77,2)	74 (22,8)	
Se considérant informée sur le vaccin anti-HPV	1909 (91,2)	1045 (54,7)	864 (45,3)	< 0,001
MT favorable à la vaccination anti-HPV	1280 (77,9)	455 (35,5)	825 (64,5)	< 0,001
Appréhension à parler de problèmes gynécologiques avec son MT	260 (12,4)	161 (61,9)	99 (38,1)	0,253

CIN : néoplasie intraépithéliale cervicale ; DS : déviation standard ; FCU : frottis cervico-utérin ; MT : médecin traitant.
^a Regroupe les agriculteurs, les artisans / commerçants, les employés / ouvriers, les retraités et les chômeurs.
^b Regroupe les cadres / professions intellectuelles supérieures / professions intermédiaires / professions médicales.
^c Parmi celles sexuellement actives (n = 1485).
^d Parmi les étudiantes ayant répondu à l'enquête (n = 1814), réponse non renseigné dans 100 cas.
^e Regroupe les étudiantes en santé / médecine, droit / lettres, économie et science / architecture.
^f Regroupe les étudiantes en social / éducation.

Figure 150 Recherche des facteurs ayant un impact sur la probabilité d'une vaccination anti-HPV.

La couverture vaccinale est plus importante dans les milieux favorisés et ou diplômés. Il est ici question d'accès à une meilleure information. On comprend donc que l'information sur la vaccination anti-HPV est fortement liée la couverture vaccinale. En effet, les jeunes femmes de cette étude qui étaient les mieux informées sur le vaccin étaient également celle les plus à même d'avoir été vaccinées. Des moyens doivent donc être mis en œuvre pour diffuser et optimiser l'information. De gros progrès peuvent être faits car seulement 24,6% des filles interrogées en ont été informé au collège, lycée ou faculté.

En analysant les résultats, il se pose d'ailleurs un problème qui est que les jeunes filles considérées comme futurs actrices de l'éducation française semblent être plus

réticentes à la vaccination, en effet elles possèdent une faible couverture vaccinale : 22,8% dans le groupe « social/éducation » contre 47,4% pour le groupe « santé/médecine, droit/lettre, économie, science, architecture ».

Tableau 4 Identification des facteurs ayant un impact significatif et indépendant sur la probabilité des participantes d'avoir été vaccinées contre l'HPV (analyse en régression logistique multivariée).
Identification of factors having a significant and independent impact on the probability of respondents to be vaccinated against HPV (multivariate logistic regression analysis).

	AOR	IC à 95 %	p
Âge	0,728	0,681–0,779	< 0,001
Profession des parents (groupe B) ^a	1,324	1,006–1,742	0,045
A déjà réalisé un FCU	1,033	0,750–1,421	0,844
Antécédent de CIN	0,633	0,259–1,546	0,316
Filière Universitaire (groupe 2) ^b	0,539	0,367–0,791	0,002
Se disant informée sur le vaccin	24,279	5,417–108,82	< 0,001
MT favorable à la vaccination anti-HPV	68,776	34,511–137,061	< 0,001
Sexuellement actives	2,381	1,675–3,306	< 0,001

AOR : *adjusted Odds Ratio* ; FCU : frottis cervico-utérin ; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; MT : médecin traitant.
^a Par rapport au groupe A.
^b Par rapport au groupe 1.

Figure 151 Identifications des principaux facteurs ayant un impact sur la probabilité d'une vaccination anti-HPV

En analysant les facteurs ayant un impact significatif sur la probabilité d'une vaccination anti-HPV, vient évidemment le rôle très important du médecin traitant. Il possède un rôle clé de l'information. (63,5% des jeunes filles ont été informées par ce dernier). De plus, le fait que le médecin traitant soit en faveur d'une vaccination anti-HPV est le facteur qui a le plus d'impact concernant la probabilité de vaccination des jeunes filles (68,8%).[55]

Une étude menée en Italie, où se pose le même problème qu'en France concernant la couverture vaccinale, a cherché à déterminer les barrières de la vaccination anti-HPV.

L'étude a été menée sur 350 filles nées entre 1997 et 2000, donc ciblée par la vaccination anti-HPV.

Table 1. Demographic characteristics and HPV knowledge in the study cohort

Variable	Total (n = 350)	Unvaccinated girls (n = 151)	Vaccinated girls (n = 199)	p ^a
Age [year, mean (CI 95%)]	14.8 (14.7–14.9)	14.9 (14.7–15.0)	14.8 (14.7–14.9)	0.486
Family members [n, median (IQR)]	4 (4–5)	4 (4–5)	4 (4–4)	0.519
HPV infection knowledge n (%)				
HPV infection is sexually transmitted	337 (96.3)	141 (93.4)	196 (98.4)	0.002
HPV infection cause genital warts	43 (12.3)	22 (14.6)	21 (10.5)	0.259
HPV infection cause cervical cancer	292 (83.4)	117 (77.5)	175 (87.9)	0.006
HPV infection cause bladder cancer	28 (8.0)	11 (7.3)	17 (8.5)	0.664
HPV infection cause cystitis	20 (5.7)	8 (5.3)	12 (6.0)	0.767
HPV infection cause other diseases	44 (12.6)	28 (18.5)	16 (8.0)	0.003
HPV vaccine knowledge n (%).				
The vaccine protects against all sexually transmitted diseases and allows to have safe sex	107 (30.6)	49 (32.4)	58 (29.1)	0.473
The vaccine protects against sexually transmitted diseases, but it is necessary to adopt methods of prevention during sexual intercourse	244 (69.7)	102 (67.5)	142 (71.3)	0.510
The vaccine is effective	114 (32.6)	32 (21.2)	82 (41.1)	< 0.001
The vaccine is safe	96 (27.4)	38 (25.2)	58 (29.0)	0.435
The vaccine can cause cancer	14 (4.0)	10 (6.6)	4 (2.0)	0.028
The vaccine is too new	14 (4.0)	13 (8.6)	1 (0.5)	< 0.001
Source of information on HPV vaccine n (%) ^b				
Pediatrician/General Practitioner	112 (32.0)	32 (21.1)	80 (40.2)	< 0.001
Gynecologist	21 (6.0)	7 (4.6)	14 (7.0)	0.359
Vaccination center	21 (6.0)	5 (3.3)	16 (8.0)	0.068
School	20 (5.7)	12 (7.9)	8 (4.0)	0.112
Friends	36 (10.3)	26 (17.2)	10 (5.0)	< 0.001
Mother	181 (51.7)	74 (49.0)	107 (53.8)	0.419
Other family members	23 (6.6)	11 (7.3)	12 (6.0)	0.624
Newspapers/magazines	11 (3.1)	9 (5.9)	2 (1.0)	0.008
TV/Radio	23 (6.6)	14 (9.3)	9 (4.5)	0.072
Websites	2 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0.102
Other	18 (5.1)	10 (6.6)	8 (4.0)	0.267

^aSignificant values in bold; ^bRespondents were free to select more than one source (column totals greater than 100%).

Figure 152 Caractéristiques des sujets de la cohorte et leurs connaissances vis à vis des HPV

L'étude a montré que le fait de ne pas être vacciné est associé statistiquement à :

- Penser que le vaccin est trop récent,
- Penser que le vaccin peut provoquer le cancer du col de l'utérus,
- Une moins bonne connaissance des infections HPV par rapport aux filles vaccinées.

En approfondissant un peu, on trouve que les filles qui ont comme « source d'information sur le vaccin » leurs amis ont un taux de vaccination presque quatre fois inférieur aux autres.

Le sujet est délicat par le fait que la sexualité est le plus souvent abordée entre filles du même âge plutôt qu'avec les parents ou le médecin traitant. Il s'en suit un message souvent incorrect passé par une personne non préparée et non habilitée à en parler.

L'étude démontre que le taux d'acceptation de la vaccination est plus important si le sujet est abordé à l'école que s'il n'y a aucun programme d'éducation concernant HPV.

Pour obtenir une meilleure couverture vaccinale, il faudrait donc mettre en place des campagnes d'information vaccinales, ainsi que vacciner les volontaires au cours de la scolarité.[56]

2.5.2.4. S'INSPIRER DES AUTRES... ?

	Australie	Danemark	Royaume-Uni	Nouvelle-Zélande	États-Unis	Suède	Allemagne	Canada
Date d'introduction de la vaccination	2007	2008	2008	2008	2006	2007	2007	2007
Type de programme	Écoles	Public	Écoles (Public)	Écoles		Écoles	Privé (Public)	Public
Âges cibles filles	12–13 ans	12 ans	12 ans	11–12 ans	11–12 ans	13–17 ans	12–17 ans	9–13 ans
Âges cibles garçons	12–13 ans depuis 2013				11–12 ans depuis 2011			9–26 ans (1 province)
Rattrapage – filles (F) et garçons (G)	F: 14–26 ans (≤ 2009) G: 14–15 ans (≥ 2014)	F: 13–15 ans (2008–2010)	F: 13–17 ans	F: 13–20 ans (≤ 2010)	F: 13–21 ans G: 13–21 ans (≥ 2011)			14–26 ans
Couvertures vaccinales chez les JF (3 doses)	70 % (Gertig et al., 2011) [30]	82 % (Banndrup et al., 2013) [16]	80 % (Meshier et al., 2013) [7]	47 % (Blakely, 2014) [31]	25 % (au moins 1 dose) (Markowitz et al., 2013) [6]	25 % (Leval et al., 2012) [19]	32 % (au moins 1 dose) (Hense, 2014) [32]	75 % (INSP du Québec, 2012) [33]
Réduction de la prévalence HPV vaccinaux	77 % chez JF 18–24 ans (2005/07–2010/11) (Tabrizi et al., 2012) [3]		67 % chez JF 16–18 ans (2010–2012) (Meshier et al., 2014) [7]		56 % chez JF 14–19 ans (2003/06–2007/10) (Markowitz et al., 2013) [6]			
Réduction des verrues génitales (JF)	93 % chez JF < 21 ans (2004–2011) (Ali et al., BMJ, 2013) [14]	90 % chez JF 16–17 ans (2008–2011) (Baandrup et al., 2013) [16]		63 % chez JF < 20 ans (2007–2010) (Oliphant et al., 2011) [18]	35 % chez JF < 21 ans (2007–2010) (Bauer et al., 2012) [20]	27 % (2006–2010) (Leval, 2012) [19]	23 % chez JF 15–19 ans (2007–2008) (2007 et 2008) (Mikolajczyk, 2013) [22]	
Réduction des anomalies de haut grade	Oui (Crowe, 2014 et Gertig, 2013) [25,26]							Oui (Mahmud et al., 2014) [28]
Immunité de groupe chez les hommes	+++ (Tabrizi, 2012 et Ali, 2013) [3,14]	+ (Sando et al., 2013) [15]		++ (Oliphant et al., 2011) [18]	+ (Bauer et al., 2012) [20]			

Figure 153 Synthèse des données concernant la vaccination anti-HPV dans différents pays.

Les vaccins anti HPV Gardasil® et Cervarix® ont démontré leur efficacité pour chacun d'entre eux, en prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

À ce jour, différentes études post-AMM ont permis de mesurer l'impact de la vaccination anti-HPV en condition d'utilisation réelle. Les résultats devraient théoriquement se rapprocher de ceux des essais de phase III concernant les populations ITT (intention to treat) Mais certaines études ont permis d'évaluer également les effets indirects de la vaccination : l'immunité de groupe, qui confère à la vaccination une efficacité supplémentaire.

En Australie, grâce à une importante couverture vaccinale des jeunes filles (environ 70%) l'immunité de groupe y est fortement suggérée. En effet, le risque d'y développer une infection par un HPV de type vaccinal est plus faible chez les non-vaccinés après mise en place de la vaccination anti-HPV que chez les jeunes filles avant l'introduction des vaccins anti-HPV. De la même manière, la proportion des condylomes chez les hommes de moins de 21 ans, est passée de 12,1% en 2007 à 2,2% en 2011. Cette diminution est attribué à l'immunité de groupe.

Aux États Unis, avec une couverture vaccinale des jeunes filles de 30%, l'immunité de groupe serait l'un des facteurs explicatifs de la diminution de la prévalence des infections par HPV de types vaccinaux chez les jeunes filles non-vaccinées. Cette étude nécessite tout de même confirmation étant donnée la faible couverture vaccinale.

En Angleterre, la couverture vaccinale des jeunes filles est proche de 80%. Chez les jeunes filles trop âgées pour avoir reçu une vaccination de rattrapage depuis 2008, on a observé une diminution de la prévalence des infections à HPV 16 et 18, suggérant fortement l'immunité de groupe.

2.5.2.5. NECESSITÉ D'UNE POLITIQUE DE VACCINATION PLUS PERFORMANTE

En outre, plusieurs études ont fait le lien entre la vaccination anti-HPV des jeunes filles, et la réalisation des dépistages du cancer du col utérin de leur mère. Ces études menées aux Etats-Unis, en Belgique, aux Pays-Bas, et au Royaume-Uni, donnent les mêmes conclusions : les filles dont les mères participent au dépistage du cancer du col de l'utérus ont plus de chance que les autres d'être vaccinées contre les HPV.

Pour l'étude menée aux Pays-Bas, il est montré que la non-vaccination est également liée à un statut socioéconomique faible, au jeune âge de la mère (20-24 ans à la naissance) et au fait d'avoir des parents nés à l'étranger.

Pour en revenir à la France : une enquête de santé et de protection sociale (ESPS) menée par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) conforte l'idée que les inégalités sociales influencent le recours au dépistage par frottis du col et la vaccination des jeunes filles. Les jeunes filles qui se font vacciner sont généralement celles qui adhéreront plus tard au dépistage, alors que l'impact serait meilleur si cette vaccination concernait les femmes qui n'adhèrent pas au dépistage. Il reste alors une partie de la population qui ne bénéficie d'aucun moyen de protection. Cette proportion est d'autant plus grande que la couverture vaccinale reste faible et que le recouvrement entre personnes dépistées et personnes vaccinées est important.

En l'état actuel des choses, la campagne de vaccination anti-HPV ne permet pas d'obtenir une couverture vaccinale suffisante. Il faudrait renforcer les moyens de communication auprès des jeunes filles et des parents, surtout promouvoir l'acceptabilité de la vaccination des jeunes filles en milieu scolaire. En effet, les pays obtenant les meilleurs taux de couverture vaccinale anti-HPV ont développés un programme de vaccination des jeunes filles à l'école.

En complément d'un dépistage national, la vaccination apporte une protection supplémentaire. Il faudrait passer d'une vaccination « opportuniste » à une vaccination « organisée ».[57]

CONCLUSION :

Dix ans après la mise sur le marché des deux vaccins anti-HPV, beaucoup d'études ont été réalisées afin de fournir des données complètes sur leur fiabilité. Les résultats attestent globalement d'une très bonne immunogénicité et efficacité concernant les deux vaccins, et toutes les études se rejoignent sur l'importance de vacciner les jeunes filles le plus tôt possible, c'est à dire avant le début de l'activité sexuelle. L'âge cible recommandé est entre 10 et 13 ans, pour obtenir une efficacité et une immunogénicité optimale. Néanmoins, il n'existe aucune raison pour contre indiquer la vaccination passé cet âge, même au-delà de 25 ans.

Le profil de sécurité des vaccins est bon, mais mal compris du grand public. Les polémiques, qui n'ont plus lieu d'être, contribuent à maintenir une mauvaise couverture vaccinale. Il faut améliorer l'éducation des jeunes concernant les HPV et les moyens de prévention existants, dans le but de réduire les comportements à risque de transmission d'HPV. Cela doit se faire via les professionnels de santé, un meilleur accès au dépistage, et un recours facilité à la vaccination. La vaccination permet de protéger les jeunes filles et jeunes femmes qui pourront un jour s'éloigner des campagnes de dépistage par frottis, mais qui reste, rappelons-le, le test de référence pour le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

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 », *em-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues036823150029000113*, août 2008.
- [7] « Dernières stats mondiales sur le CCU en 2012 ». .
- [8] « CCU: état des connaissances en 2014 ». .
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] N. Duport et others, « Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus », *Etats Connaissances-Actualisation*, 2008.
- [12] jacquesmarchetta, « Virus HPV », *Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale*. .
- [13] 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. » .
- [14] S. Beaudin, M. Naspetti, et C. Montixi, « Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances. » 2015-2014.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] InCa, « Classification anatomopathologique du cancer du col de l'utérus ». .
- [18] « On vous a prescrit une colposcopie Monsonogo 2007 ». .
- [19] J. Monsonogo, J. Cortés, D. Pereira da Silva, A.-F. Jorge, et P. Klein, « [Perception and psychological impact of an abnormal Pap smear. Results of a comparative European survey] », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 40, n° 4, p. 213-218, avr. 2012.
- [20] J. Monsonogo, « Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction Vol 29, Février 2000 ». .
- [21] HAS, « Communiqué de presse du 15 novembre 2010 ». .
- [22] « techniques dosage immuno ». .
- [23] 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.
- [24] « Current Perspectives on HPV Vaccination », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/831879>. [Consulté le: 21-janv-2016].
- [25] 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.
- [26] 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.

[27] GSK, « Monographie de Cervarix ». 25-nov-2014.

[28] 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.

[29] I. Frazer, « Correlating immunity with protection for HPV infection », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 11, p. S10-S16, déc. 2007.

[30] C. Janeway, *Immunobiologie*. Bruxelles: De Boeck, 2009.

[31] D. Nardelli-Haeffliger, D. Wirthner, J. T. Schiller, D. R. Lowy, A. Hildesheim, F. Ponci, et P. D. Grandi, « Specific Antibody Levels at the Cervix During the Menstrual Cycle of Women Vaccinated With Human Papillomavirus 16 Virus-Like Particles », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 95, n° 15, p. 1128-1137, août 2003.

[32] T. F. Schwarz, M. Spaczynski, A. Schneider, J. Wysocki, A. Galaj, P. Perona, S. Poncelet, T. Zahaf, K. Hardt, D. Descamps, G. Dubin, et HPV Study Group for Adult Women, « Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years », *Vaccine*, vol. 27, n° 4, p. 581-587, janv. 2009.

[33] T. Petäjälä, 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.

[34] 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.

[35] « Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6111618 L1 virus-like particle (VLP) vaccine ». .

[36] 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.

[37] 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.

[38] D. Ferris, R. Samakoses, S. L. Block, E. Lazcano-Ponce, J. A. Restrepo, K. S. Reisinger, J. Mehlsen, A. Chatterjee, O.-E. Iversen, H. L. Sings, Q. Shou, T. A. Sausser, et A. Saah, « Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine », *PEDIATRICS*, vol. 134, n° 3, p. e657-e665, sept. 2014.

[39] S. R. Skinner, A. Szarewski, B. Romanowski, S. M. Garland, E. Lazcano-Ponce, J. Salmerón, M. R. Del Rosario-Raymundo, R. H. M. Verheijen, S. C. Quek, D. P. da Silva, H. Kitchener, K. L. Fong, C. Bouchard, D. M. Money, A. Ilancheran, M. E. Cruickshank, M. J. Levin, A. Chatterjee, J. T. Stapleton, M. Martens, W. Quint, M.-P. David, D. Meric, K. Hardt, D. Descamps, B. Geeraerts, F. Struyf, et G. Dubin, « Efficacy, safety, and immunogenicity of

- the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study », *The Lancet*, vol. 384, n° 9961, p. 2213-2227, déc. 2014.
- [40] T. F. Schwarz, M. Spaczynski, A. Schneider, J. Wysocki, A. Galaj, K. Schulze, S. M. Poncelet, G. Catteau, F. Thomas, et D. Descamps, « Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years », *Hum. Vaccin.*, vol. 7, n° 9, p. 958-965, sept. 2011.
- [41] R. Kumar et E. A. Burns, « Age-related decline in immunity: implications for vaccine responsiveness », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 7, n° 4, p. 467-479, mai 2008.
- [42] N. Muñoz, R. Manalastas, P. Pitisuttithum, D. Tresukosol, J. Monsonego, 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.
- [43] J. Luna, M. Plata, M. Gonzalez, A. Correa, I. Maldonado, C. Nossa, D. Radley, S. Vuocolo, R. M. Haupt, et A. Saah, « Long-Term Follow-up Observation of the Safety, Immunogenicity, and Effectiveness of Gardasil™ in Adult Women », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 12, p. e83431, déc. 2013.
- [44] M. H. Einstein, M. Baron, M. J. Levin, A. Chatterjee, R. P. Edwards, F. Zepp, I. Carletti, F. J. Dessy, A. F. Trofa, A. Schuind, et G. Dubin, « Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years », *Hum. Vaccin.*, vol. 5, n° 10, p. 705-719, oct. 2009.
- [45] 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.
- [46] « CHMP variation assessment report : Type II Variation: EMEA/H/C/000703/II/0026 ». .
- [47] « Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) ». .
- [48] ANSM, « Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique - Rapport final ». .
- [49] D'Addario M, Scott P, Redmond S, Low N., « HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. » .
- [50] A. R. Kreimer, F. Struyf, M. R. Del Rosario-Raymundo, A. Hildesheim, S. R. Skinner, S. Wacholder, S. M. Garland, R. Herrero, M.-P. David, et C. M. Wheeler, « Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials », *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 7, p. 775-786, juill. 2015.
- [51] HCSP, « Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Gardasil® », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, mars 2014.
- [52] HCSP, « Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Cervarix® », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, févr. 2014.
- [53] D. Héquet, N. Pouget, J.-P. Estevez, M. Robain, et R. Rouzier, « Age impact on human papillomavirus vaccination in France in 2014: A study from the National Health Insurance Database », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 102, n° 11, p. 892-897, nov. 2015.

- [54] L. Fonteneau, M. Ragot, I. Parent du Châtelet, J.-P. Guthmann, et D. Lévy-Bruhl, « The use of reimbursement data for timely monitoring of vaccination coverage: the example of human papillomavirus vaccine following public concerns about vaccine safety », *BMC Public Health*, vol. 15, déc. 2015.
- [55] A. Baudoin, L. Sabiani, F. Oundjian, E. Tabouret, A. Agostini, B. Courbière, L. Boubli, et X. Carcopino, « [HPV prophylactic vaccine coverage and factors impacting its practice among students and high school students in Marseilles' area] », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 44, n° 2, p. 126-135, févr. 2015.
- [56] A. Firenze, M. G. L. Marsala, V. Bonanno, M. Maranto, C. Ferrara, L. Giovannelli, et V. Restivo, « Facilitators and barriers HPV unvaccinated girls after 5 years of program implementation », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 11, n° 1, p. 240-244, août 2014.
- [57] « Vaccination contre les infections à Papillomavirus humains », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 27, n° 6, p. 314-327, déc. 2014.

Nom : BOUTON
Prénom : Olivier

Titre de la thèse : VACCINATION ANTI-HPV : ÉTAT DES LIEUX.

Mots-clés :

Cancer du col de l'utérus, infection à papillomavirus, vaccination prophylactique Gardasil® Cervarix® Immunogénicité, efficacité

Résumé :

L'infection à *papillomavirus* est l'une des principales IST (Infection Sexuellement Transmissible) dans le monde, et la principale IST virale. En France, deux vaccins sont disponibles sur le marché : Gardasil®, depuis novembre 2006, et Cervarix®, depuis mars 2008. Ils sont indiqués en prophylaxie des lésions génitales précancéreuses et cancéreuses liées aux types d'HPV qu'ils contiennent.

Dix ans après leur mise sur le marché, l'heure est au bilan. Les résultats attestent d'une très bonne immunogénicité et efficacité concernant les deux vaccins. Toutes les études se rejoignent sur l'importance de vacciner avant le début de l'activité sexuelle, l'âge cible recommandé est entre 10 et 13 ans, afin d'obtenir une efficacité et une immunogénicité optimales.

Le profil de sécurité des vaccins est rassurant, mais l'amalgame entre vaccin et maladies auto-immunes est encore marqué dans les esprits. Afin d'améliorer la couverture vaccinale, notamment en France, l'effort devra être porté sur l'information des patients et de leurs parents sur la pathologie ainsi que sur l'accès au dépistage et l'importance du frottis cervico-utérin. Le rôle du professionnel de santé sera primordial dans la promotion de la vaccination anti-HPV comme arme de protection.

Membres du jury :

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

Assesseur(s) : BERTIN Benjamin, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

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