

FAUT-IL AVOIR PEUR DU PAPILLOMA VIRUS ?

Avancées sur la prévention de l'infection à HPV

Roman Rouzier, Institut Curie - Centre René
Huguenin

Car HPV responsable de:

Cancer du col de l'utérus

HPV: facteur essentiel de cancérogénèse dans >90% des cas
HPV 16 et 18 dans 60-70% des cas

Walboomers JM et al. J Pathol 1999

Nombre de nouveaux cas en 2012 = 3 028

Nombre de décès en 2012 = 1 102

→ cancer rare mais grave touchant des femmes jeunes (54 ans)

Données de l'INCa <http://lesdonnees.e-cancer.fr>

Car HPV responsable de:

En cas de dysplasie: surveillance et conisation

Environ 30000 conisations/an en France

Conséquences obstétricales discutées...

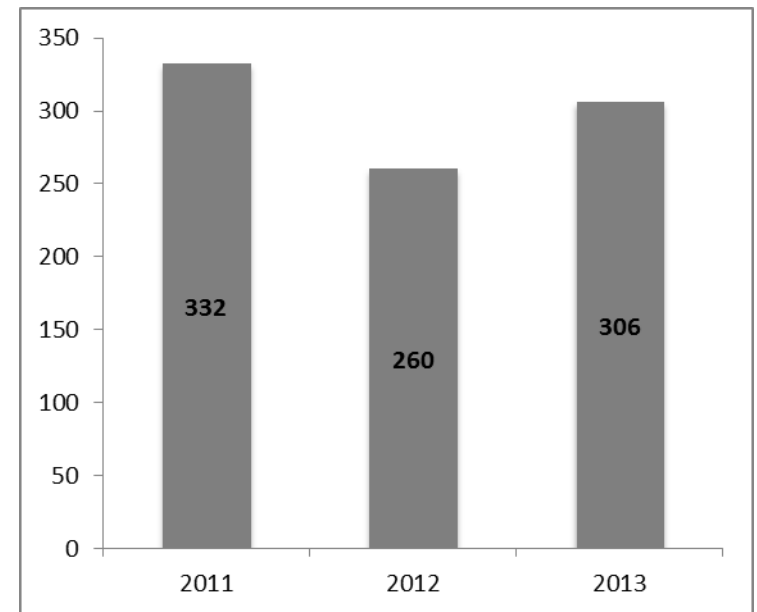
- Méta-analyse de 2006 et étude norvégienne de 2008 (>57000 naissances): >Acct prématurés
- Etudes rétrospectives (effectifs + faibles) : pas de surisque lié à la conisation

Kyrgiou M, et al. Lancet 2006

Albrechtsen S et al. BMJ 2008

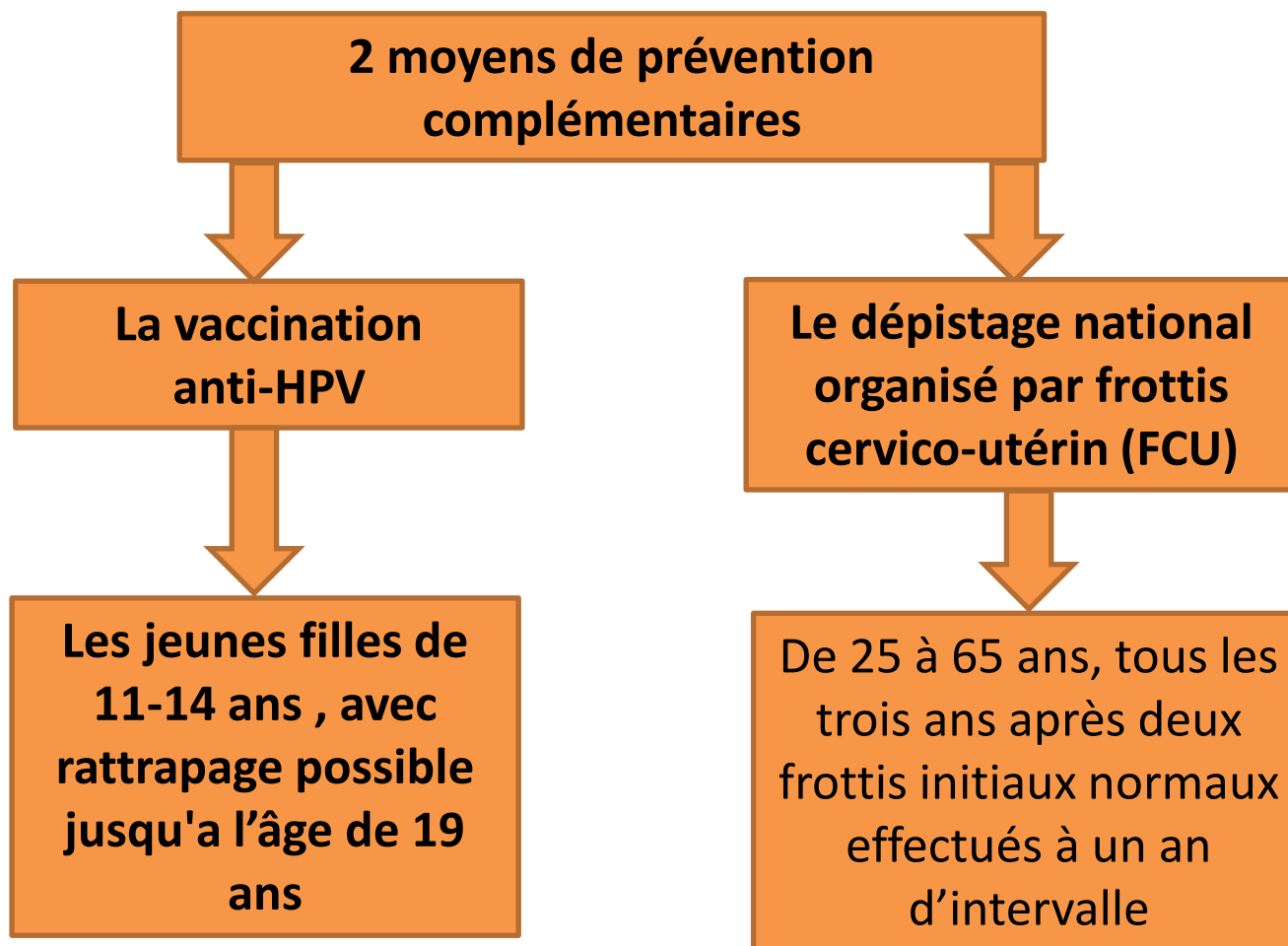
Bruinsma F et al. BJOG 2007

Jakobsson M et al. Obstet Gynecol 2007



*Données de l'EGBS (1/97^{ème} de la population)
Evolution du nombre de conisations par an
Institut Curie*

Prévention du cancer du col de l'Utérus en France



Objectif : couverture vaccinale élevée 60%

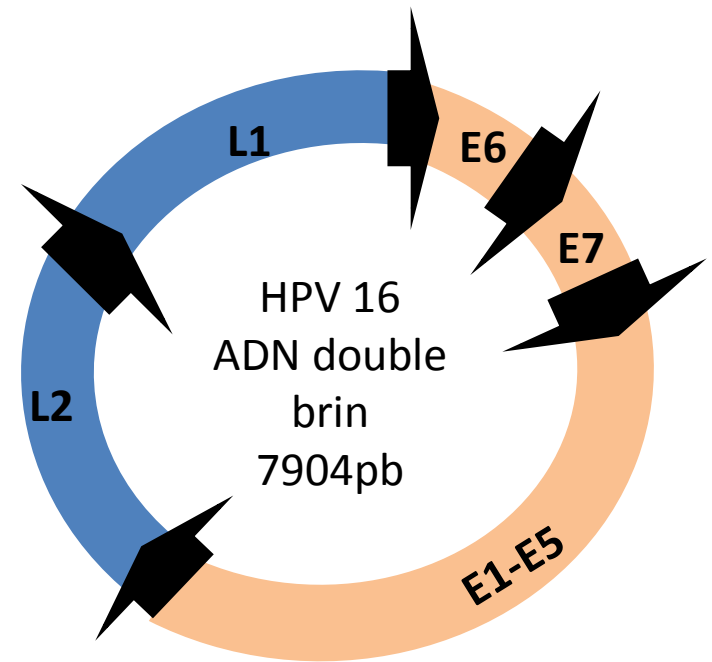
couverture du dépistage 80 %

HPV: virus nus à ADN circulaire

Génome HPV :

- Gènes E1 et E2 impliqués dans la réplication et la transcription de l'ADN
- Gènes E3 et E4 nécessaires pour l'amplification du génome viral dans les couches supérieures de l'épithélium
- Gènes E5, E6 et E7 codant pour des oncoprotéines
- Gènes L1 et L2 codant pour des protéines de structure composant la capsid

→ *virus particule like*
protéine de capsid L1
(sans ADN viral)





Vaccin bivalent dirigé contre HPV16-18

GlaxoSmithKline



Vaccin quadrivalent dirigé contre HPV16-18 et HPV 6-11 (condylomes acuminés)

SANOPI-Pasteur MSD

QUEL REcul AVONS-NOUS?

En France:

AMM

Gardasil[®]: 20/06/2006

Cervarix[®]: 20/09/2007

En France:

9 mars 2007

AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS et du CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE France SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18

« Recommandent, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;

♦ Recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ; »

A l'international:

FDA authorization

Gardasil[®]: 08/06/2006

Cervarix[®]: 16/10/2009

A l'international:

FIGO Statement on HPV Vaccination, June, 2007

1. Education of both health professionals and communities about prevention of cervical cancer through both vaccination and screening strategies is an obligation of health professionals, in particular Obstetrician/Gynecologists.
2. The development and maintenance of screening strategies must be addressed for women regardless of vaccination strategy, due to the ongoing risk for unvaccinated women, women who were exposed prior to vaccination, or those with an uncovered oncogenic HPV subtype.
3. Obstetrician/Gynecologists should advocate for youth friendly approaches to vaccination and screening that include primary care, pediatrics and other health professionals and address the unique issues of privacy and confidentiality for this age.
4. Development of community/national/NGO/WHO partnerships is needed to create affordability for vaccination and screening programs to prevent cervical cancer.
5. Obstetrician/Gynecologists have an obligation to advocate for vaccination and screening and to assist in the creation of coalitions to address prevention of cervical cancer.

Principales données précoces d'impact de la vaccination HPV en population

	AUST	DNK	RU	NZ	USA	SUE	ALL	CAN
CV JF (3d)	70%	82%	80%	47%	34%	25%	32% (≥1d)	75% Québec
Réduction de la prévalence HPV 6/11/16/18	77% JF 18-24 ans		67% HPV16/18	-	56% JF 14-19 ans	-	-	
Réduction des verrues génitales (JF)	93% JF <21 ans	90% JF 16-17 ans		63% JF <20 ans	35% JF <21 ans	27%	23% JF 15-19 ans	
Réduction des anomalies de haut-grade.	Oui	Oui		-	Oui	-	-	
Immunité de groupe chez les hommes	+++	+		++	+	±	-	

QUELS SONT LES RISQUES EN CAS DE VACCINATION?

« La polémique HPV » Très médiatisée

2007: signalement par European Medicines Agency (EMA) de 2 décès inexplicables en Allemagne et en Autriche de 2 jeunes femmes de 18 et 19 ans <1 mois après vaccination par Gardasil®

→ Saisine de la Ministre de la Santé, la Commission spécialisée sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

→ Pas de lien de causalité, pas de modification des recommandations

Octobre 2013: Plainte déposée contre Gardasil® et l'ANSM d'une jeune fille atteinte de sclérose en plaques et vaccinée peu avant par Gardasil®

Avril 2014: 32 nouvelles plaintes contre SANOFI-PASTEUR et l'ANSM

2 décès

- Jeune femme de 20 ans, ATCD : souffle cardiaque dans l'enfance, urticaire au froid, asthénie, épuisement et suivi psychiatrique depuis quelques mois. Malaise puis arrêt cardiorespiratoire 7 jours après la 2e injection (depuis 5 jours, température à 38°C, crachats, dyspnée, un malaise dans un magasin). La veille consulte médecin traitant : tachycardie, tremblements, malaise le soir. NFS normale. Le soir du décès, peu après la prise de buspirone (prescrite la veille), malaise avec pauses respiratoires, sans dyspnée, puis arrêt cardiorespiratoire ; massage cardiaque pendant 30 à 40 min avant arrivée SMUR : intubation, adrénaline, choc électrique externe et reprise activité cardiaque sinusale puis ACFA. Puis défaillance multiviscérale malgré réanimation. A l'autopsie, « remplacement adipeux étendu du myocarde ventriculaire droit avec discrète fibrose. Ces lésions constituent les critères d'une myocardiopathie ventriculaire arythmogène dans une forme adipeuse prédominante ». Poumons, foie, reins avec lésions de nécrose en rapport avec le bas débit mais sans spécificité ; pancréas normal
- jeune femme de 18 ans, terrain : tabagisme actif, contraception orale, obésité morbide ; 2ème injection du vaccin le 21/04/2008, mort subite le 16/07/2008. Une rupture d'anévrisme a été évoquée ; aucune cause n'a été retrouvée à l'autopsie.
- Dans le 1er cas, une autre cause (dysplasie ventriculaire droite arythmogène) est probablement à l'origine du décès ; dans le second cas, le délai entre la vaccination et le décès est très peu en faveur d'un rôle du vaccin.

2 décès

- Le premier cas concerne une jeune fille de 20 ans, qui, deux jours après la deuxième injection fait un malaise et connaît ses premières difficultés respiratoires. Quatre jours plus tard, elle consulte un médecin à la suite de tremblements et de crises de tachycardie. Elle est victime d'un malaise le soir. Le lendemain, soit sept jours après l'injection, elle est à nouveau prise de malaises avant de décéder d'un arrêt respiratoire. La deuxième jeune femme, âgée de 18 ans, souffrait d'obésité morbide. Elle est décédée deux mois et demi après la deuxième injection. A l'autopsie, aucune cause n'est décelée.



Sécurité vaccination HPV: les données

>170 millions de doses délivrées dans le monde

>5,8 millions de doses délivrées en France

Taux de notifications de cas toutes gravité confondues: 2 à 5/10 000 doses

Douleur au site d'injection, céphalées, vertiges, nausée ou fièvre (bénin et transitoire)

Taux de notifications de cas graves: 0,7 à 0,8/10 000

Syncopes vaso-vagales

Sécurité vaccination HPV: les données

Maladies auto-immunes

Lien de causalité non établi

160 cas notifiés pour 5,8 millions de doses dont 24 scléroses en plaque

→ Taux d'incidence ou de prévalence inférieurs à la population générale au même âge

Sécurité vaccination HPV: les données

Etude de l'HAS sur les données du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie)

1 774 622 jeunes filles âgées de 11 à 15 ans
33,8 % ont reçu au moins une dose de vaccin
3 ans de suivi
1103 mises en ALD pour MAI

→ Taux d'incidence

2,01/10 000 patients-année chez vaccinées vs 2,09/10 000 patients-année chez non vaccinées (HR = 1,08 [0,91 – 1,29])

Sécurité vaccination HPV: les données

Nombreuses études internationales

- *Centers for Disease Control and Prevention (USA) sur le Vaccine Safety Datalink*
600 559 doses → pas d'augmentation de pathologies (syndrome de Guillain-Barré, accident vasculaire cérébral, appendicite, convulsions, réactions allergiques, anaphylaxie, syncope, accident thromboembolique veineux)
Gee J, et al. Vaccine 2011
- *Base Kaiser Permanente de Californie*
189629 femmes vaccinées → pas de risque augmenté
Chao et al. J Intern Med 2012
- Danemark et Suède: étude de cohorte 65
Arnheim-Dahlström L, et al.
- Etude cas-témoin sur des femmes françaises (programme *Pharmacoepidemiologic General Research Extension*)
Grimaldi-Bensouda L, et al. Intern Med 2013
- *Food and Drug Administration*
Klein NP, et al.
- Base de pharmacovigilance britannique
Angelo MG, et al. Pharmacoepidemiology and Drug safety 2014

Vaccin HPV: surveillance rapprochée

Plan de gestion des risques (PGR) mis en place dès 2006 par l' Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

>15 avis et rapports du HCSP

A QUEL AGE ET COMMENT VACCINER? LES RECOMMANDATIONS

Population cible: 11-14 ans

Rattrapage: 15-19 ans

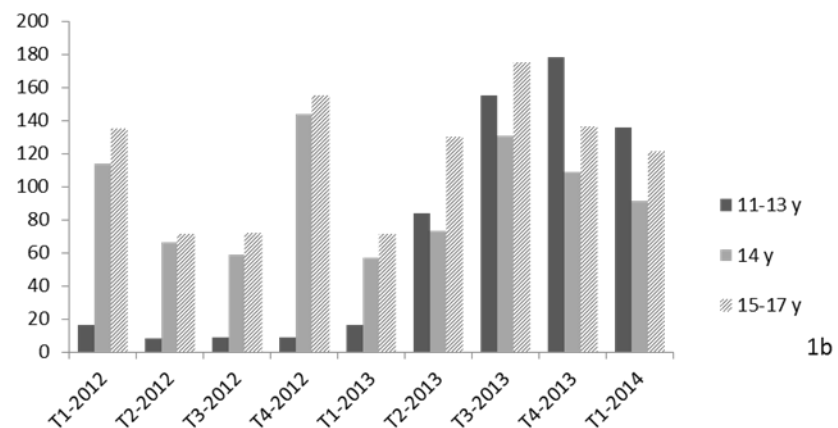
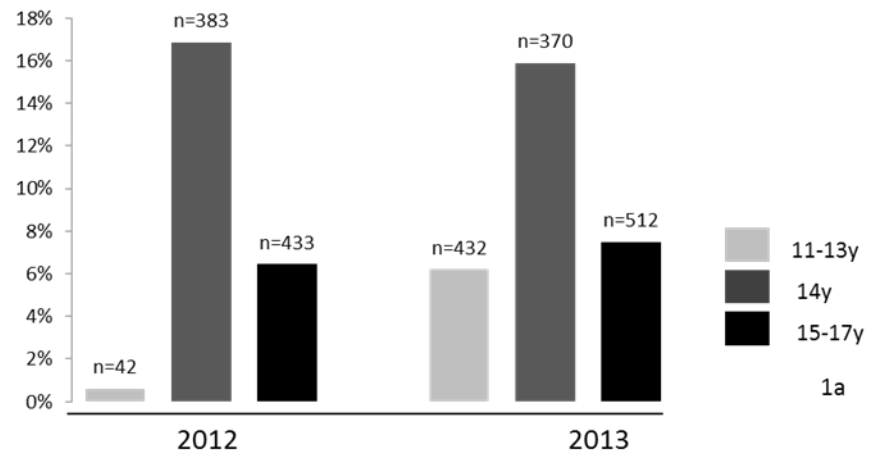
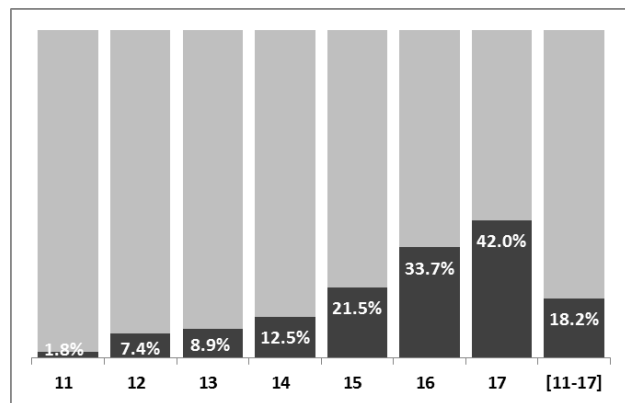
Avis du HCSP du 28/09/2012

Schéma vaccinal: 2 doses en IM à 6 mois d'intervalle

Avis du HCSP des 20/02/2014 et 28/03/2014

Suivi des modifications de recommandations en France

Etude sur EGB 2014-Institut Curie



Conclusion

● En pratique, fin 2014, les données d'expositions aux vaccins papillomavirus 6,11,16,18 et 16,18 augmentent, ainsi que le recueil d'effets indésirables. Ils ne montrent pas de différence majeure par rapport aux précédents bilans, ni de signal particulier d'effets indésirables disproportionnés. Les vaccins papillomavirus diminuent la fréquence des lésions dites précancéreuses du col de l'utérus, mais on manque de recul pour savoir si cela va se traduire par moins de cancers invasifs du col de l'utérus. La réduction de l'incidence des cancers invasifs du col repose principalement sur le dépistage des cancers du col de l'utérus, qui, fin 2014, reste encore à organiser à l'échelle nationale en France.