

# Impact de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) en population

Isabelle Parent du Chatelet  
Institut de veille sanitaire

8e Journée du REIVAC  
*Paris, 4 avril 2014*

Contact : [i.parent@invs.sante.fr](mailto:i.parent@invs.sante.fr)

# Epidémiologie du HPV et histoire naturelle

- Plus de 150 HPV décrits → tropisme pour muqueuses anogénitales pour env. 40
  - HPV-HR (oncogènes) : cancer du col de l'utérus et autres cancers (type 16, 18, .....
  - HPV-LR (non oncogènes) : verrues ano-génitales, papillomatose laryngée (type 6, 11...)
- Forte prévalence de l'infection HPV dans la population
  - En France, chez les femmes 10-20% (40% chez <20 ans)
- L'infection génitale est acquise tôt après le début de l'activité sexuelle
  - 40% dans les 2 années qui suivent
- L'infection est généralement transitoire et asymptomatique
- Le cancer est une conséquence rare
  - Infection persistante avec HPV-HR → lésion précancéreuse → cancer

*Heard I et al. BEH 2011*

# Epidémiologie des maladies associées aux HPV

## ➤ HPV-HR

	Nombre estimé mondial (2008)	Fraction attribuable aux HPV
Col de l'utérus	530 000	100% (~70% 16-18)
Anus	27 000	88%
Oropharynx	85 000	26%
Vulve	27 000	43%
Penis	22 000	50%
Vagin	13 000	70%
Total	700 000	86%

*D'après Martel et al, Lancet Oncol 2012*

- Incidence du Cancer du col de l'utérus en France : 6,8 / 100 000  
→ 3000 cas et 1100 décès en 2012 (1000 cas et 120 décès chez 25-44 ans)

# Epidémiologie des maladies associées aux HPV

## ➤ HPV-LR

- Verrues ano-génitales (> 90% : HPV 6 et 11)
  - Pic incidence : 15-24 ans
  - En France incidence de 0,43% chez femmes de 15-26 ans et 0,52% chez hommes de 20-30 ans soit environ 55 000 nouveaux cas annuels
  - Délai médian entre infection et le développement des verrues : 5-6 mois à 11-12 mois
- Papillomatose respiratoire récurrente (HPV 6 et 11; <5% HPV-HR)
  - Rare
  - 2 pics : <5 ans et 20-30 ans

# Les vaccins

	Quadrivalent - Gardasil®	Bivalent - Cervarix®
Valences	16-18-6-11	16-8
AMM en France	2006 filles et garçons à partir de 9 ans	2007 filles à partir de 9 ans
Schéma	0, 2, 6 mois 0, 6 mois chez 9-13 ans (mars 2014)	0,1,6 mois 0, 6 mois chez 9-14 ans (déc. 2013)
Indications communes	<b>Prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes HPV</b>	
Indications spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention des lésions préK. de la vulve et du vagin</li> <li>Prévention des verrues génitales</li> </ul>	
Efficacité PPT (EPAR)		
Lésions précancéreuses col (CIN2/3 et CIN3)	>=97%	>=92%
Infections persistantes HPV 16-18	>=99%	>=94%
Lésions VIN 2/3 et VaIN 2/3	100%	
Condylomes	99%	

# Evaluation des vaccins HPV avant et après l'introduction de la vaccination dans le programme vaccinal

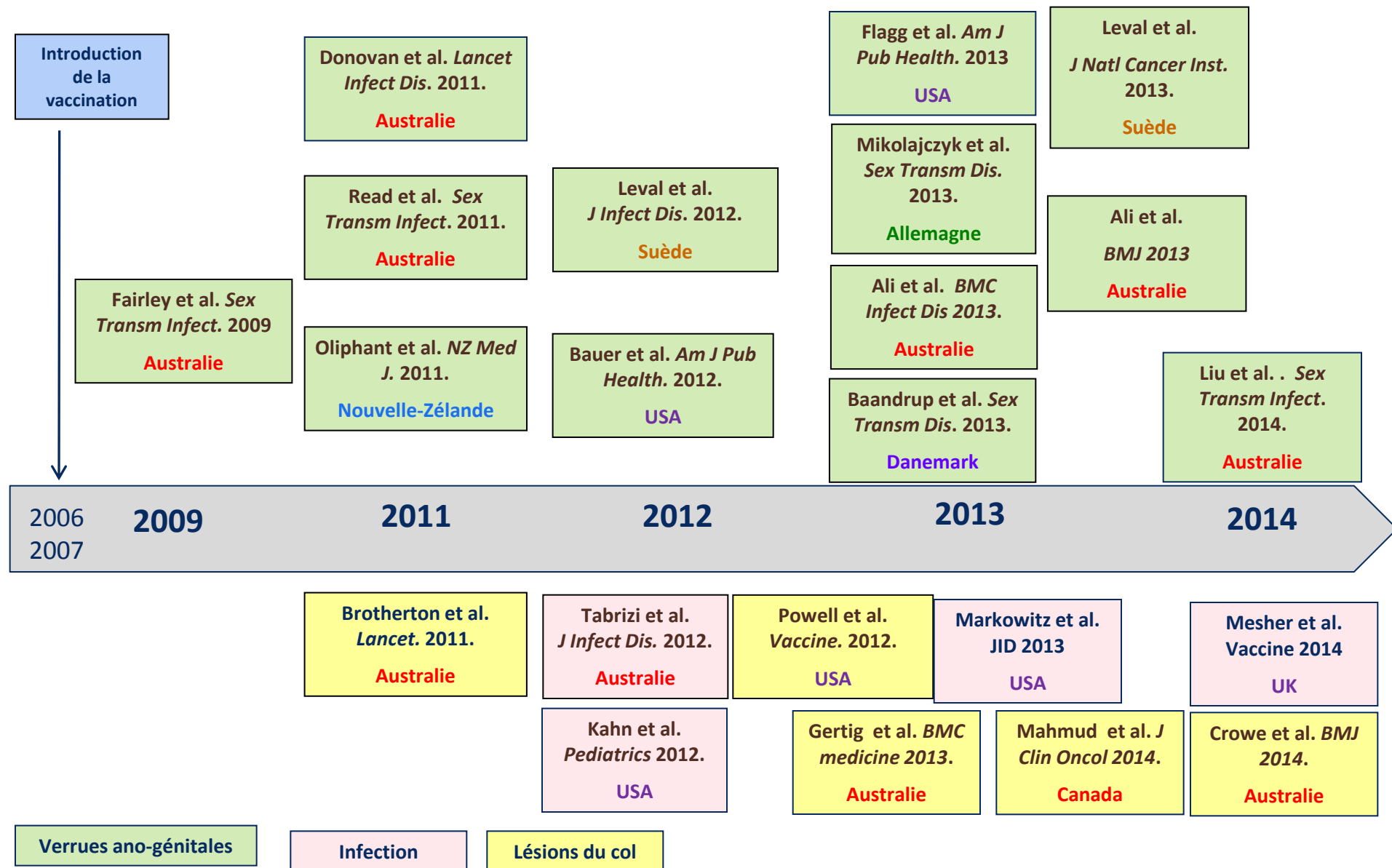
	<b>Objectifs</b>	<b>Méthodes</b>
<b>Avant</b>	Efficacité, tolérance	Essais cliniques randomisés
	Impact « a priori »	Modélisation
<b>Après</b>	Suivi des effets secondaires	Pharmacovigilance
	Impact sur l'infection et la maladie en population	Registres / Surveillance / Etudes
	Efficacité vaccinale en population « Vaccine Effectiveness »	Surveillance / Etudes
	Couverture vaccinale	Enquêtes – Données médico-administratives - Registres
	Attitude et pratiques	Enquêtes



# Suivre l'impact de l'introduction de la vaccination HPV sur les conséquences de l'infection

- Impact à **court terme** après l'introduction du vaccin (années)
  - Prévalence des HPV
  - Condylomes(vaccin quadrivalent)
- Impact à **moyen terme** après l'introduction du vaccin (années – décennies)
  - Lésions précancéreuses du col de l'utérus
- Impact à **long terme** après l'introduction du vaccin (décennies)
  - Cancer du col et autres cancers liés aux HPV
- Effets direct et indirect

# Principales publications sur l'impact/effectiveness des programmes de vaccination contre les HPV





# Impact de la vaccination en Australie

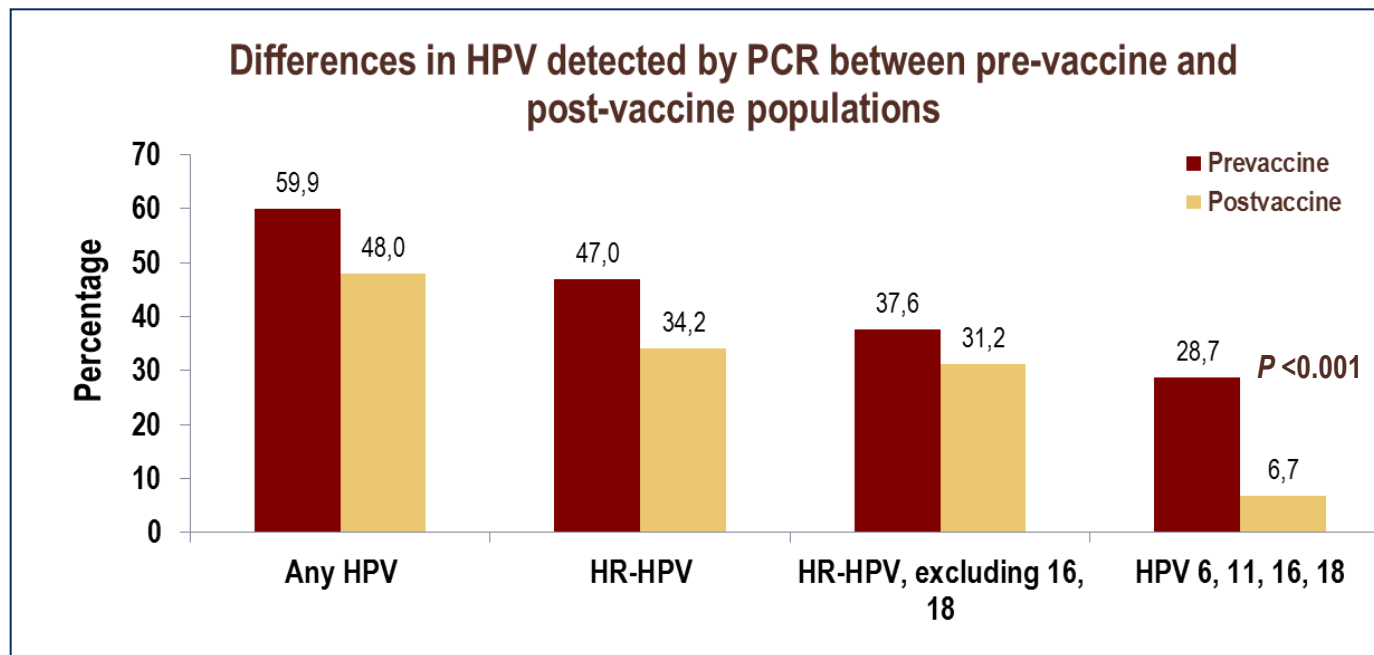


- Programme de vaccination
  - Programme scolaire démarré en 2007 pour les JF
  - Vaccin quadrivalent
    - JF 12-13 ans
    - Rattrapage (2007-2009)
      - JF 14-17 ans (écoles)
      - JF 18-26 ans (communautaire)
- Couverture vaccinale
  - 83% pour 1 dose et 73% pour 3 doses chez les vaccinées à 12-13 ans
  - 64% pour 1 dose et 33% pour 3 doses chez vaccinées à 18-19 ans
- Début du programme de vaccination des garçons en 2013

# Impact de la vaccination sur la prévalence HPV



- JF 18-24 ans, centres de planning familial dans grandes 3 villes
- 2005-2007 (n=202) vs 2010-2011 (n=404, 57 non vaccinées et 338 vaccinées)



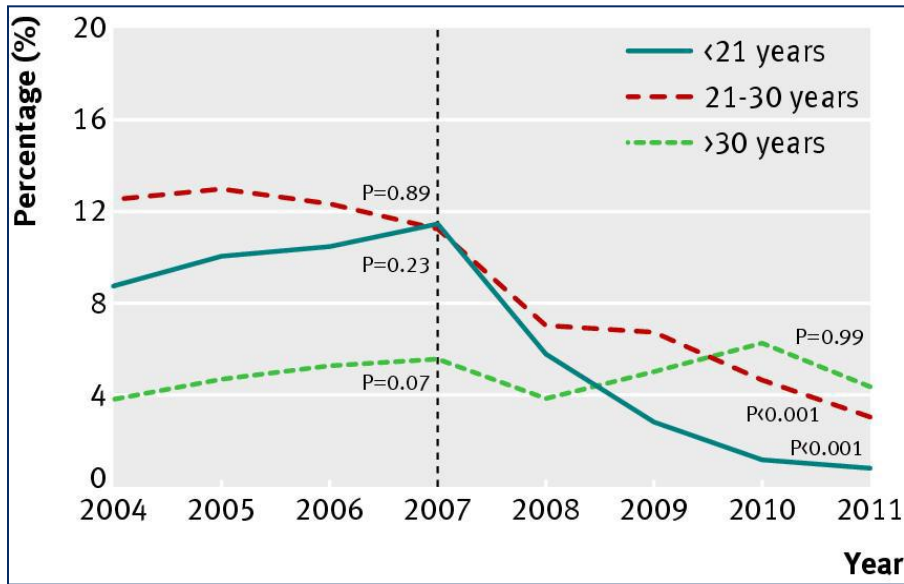
- Prévalence géotypes vaccinaux : 28,7% → 5% (vaccinées) et 15,8% (non vaccinées)
- Les femmes non vaccinées ont un risque diminué de devenir positive pour les HPV 6,11,16,18 (OR 0.42; IC95% 0.19-0.93) par rapport à la période pré-vaccinale suggérant une immunité de groupe
- Efficacité vaccinale contre l'infection HPV 16,18,6,11 = 73% (48%-86%)



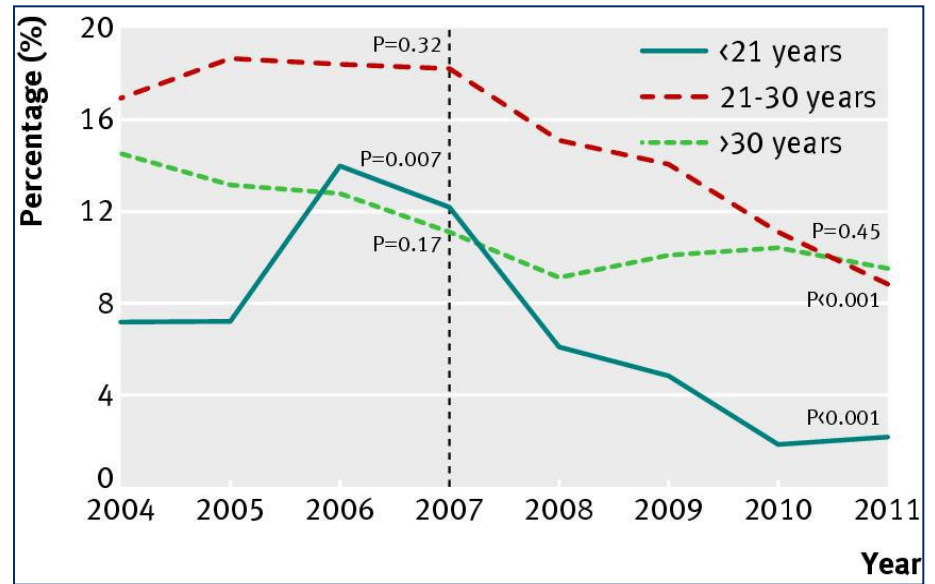
# Impact de la vaccination sur les condylomes

- Réseau de surveillance sentinelles pour suivre l'impact du vaccin sur les condylomes vus dans 8 dispensaires IST\*
- Suivi de la proportion de patients avec le diagnostic de condylomes
- Baisse significative entre 2004 et 2011 parmi les femmes éligibles au programme vaccinal
- Déclin plus modéré chez femmes 21-30 ans reflet de CV plus basse et âge à la vaccination
- Pas de diagnostic chez les JF vaccinés en 2011
- Une diminution des condylomes est observée chez les hommes hétérosexuels (plus marquée chez <21 ans) et attribuée à un effet d'immunité de groupe
- Une étude en communauté\*\* (enquête téléphonique) corrobore les résultats des études réalisées sur des populations consultant dans des dispensaires IST ou hospitalisés pour le traitement

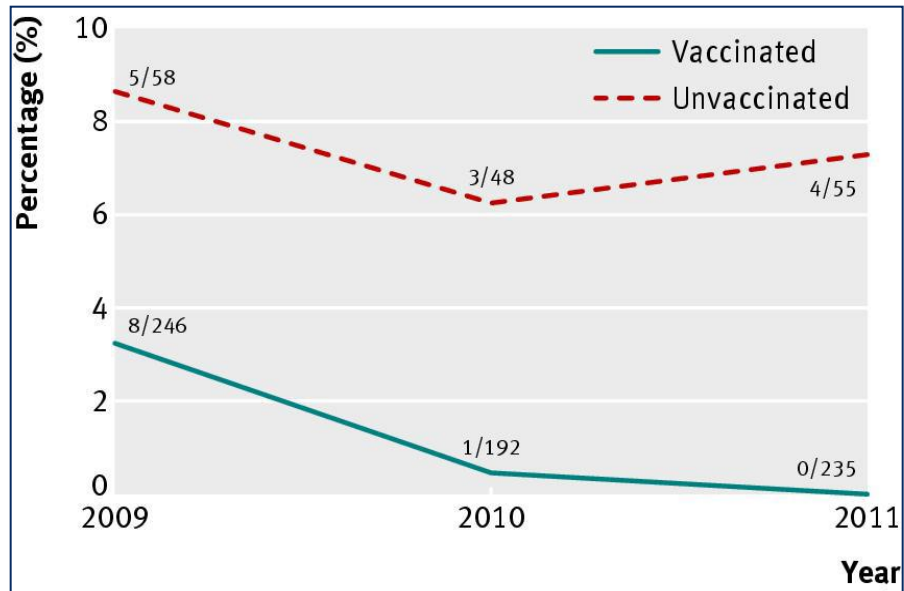
Australian born women



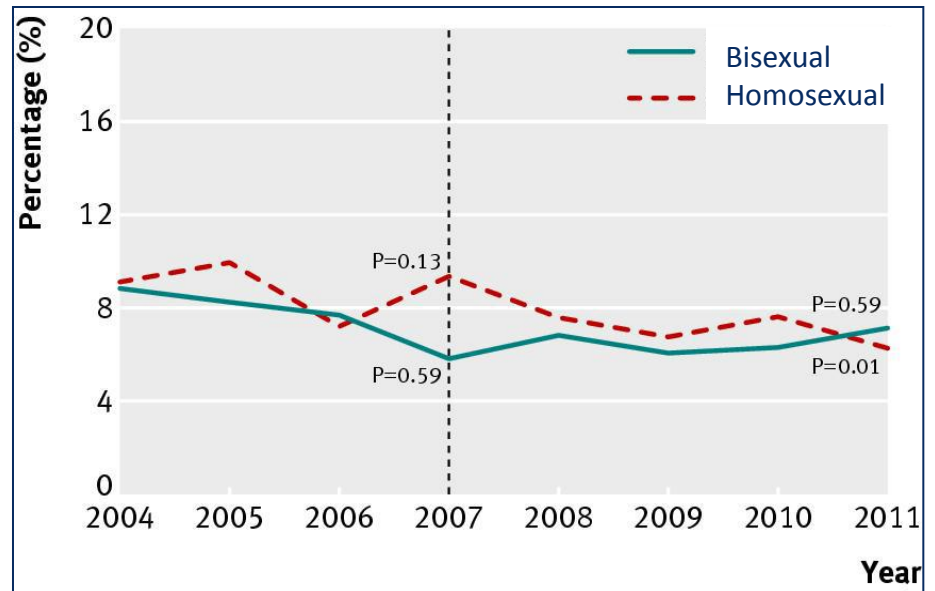
Australian born heterosexual men



Australian born women aged under 21 years



Australian born homosexual and bisexual men



# Impact de la vaccination sur les condylomes



- Réseau de surveillance sentinelles pour suivre l'impact du vaccin sur les condylomes vus dans 8 dispensaires IST\*
- Suivi de la proportion de patients avec le diagnostic de condylomes
- Baisse significative entre 2004 et 2011 parmi les femmes éligibles au programme vaccinal
- Déclin plus modéré chez femmes 21-30 ans reflet de CV plus basse et âge à la vaccination
- Zéro diagnostic chez les JF vaccinés en 2011
- Une diminution des condylomes est observée chez les hommes hétérosexuels (plus marquée chez <21 ans) et attribuée à un effet d'immunité de groupe
- Une étude en communauté\*\* (enquête téléphonique) corrobore les résultats des études réalisées sur des populations consultant dans des dispensaires IST ou hospitalisés pour le traitement\*

\*\* Liu et al Sex Transm Infect 2014 \*Ali H et al, BMC Infectious Diseases 2013

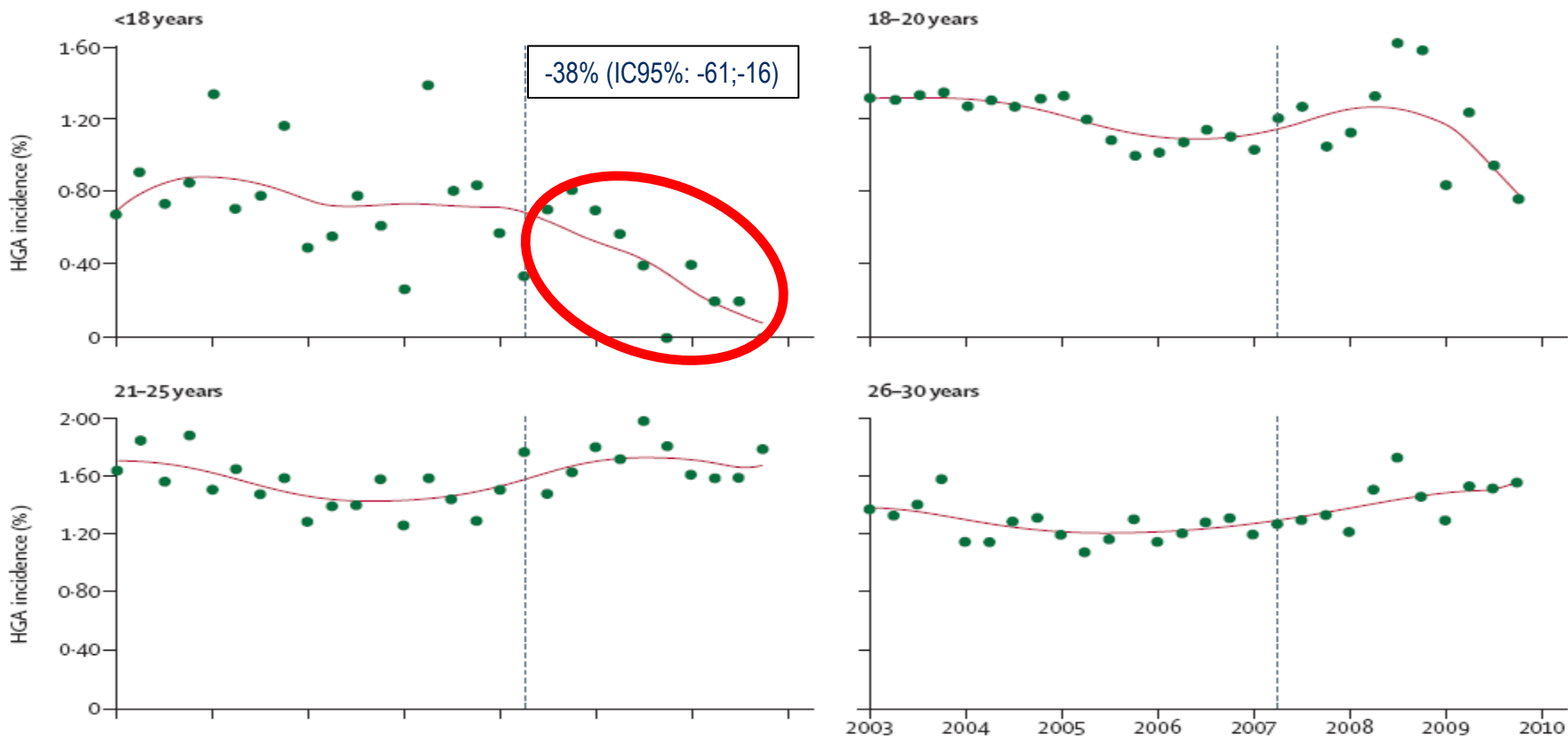


- Dépistage du CCU recommandé à partir de 18 ans ou dans les 2 ans qui suivent le début de l'activité sexuelle
  - Taux de participation 61% (/2 ans) à 86% (/5 ans)
- Une analyse écologique sur les données du Registre du dépistage, Victoria\*
  - Critère principal d'analyse : CIN2+/AIS
  - Tendances par groupes d'âges
- Deux analyses d'efficacité vaccinale en population
  - Données du registre du dépistage, Victoria et registre du Programme national de vaccination\*\*
    - Cohorte rétrospective de JF âgées de 17 ans ou moins en 2007, avec un 1<sup>er</sup> test de dépistage entre 2007 et 2011
  - Données du registre du dépistage et registre des vaccinations, Queensland\*\*\*
    - JF éligibles à la vaccination en 2007-2009 (12-26 ans) , avec un 1<sup>er</sup> test entre 2007 et 2011
    - Etude cas/témoins (Cas1 = CIN2+/AIS Cas2 = autres anomalies Témoins = cytologie négative)

# Impact de la vaccination sur les lésions précancéreuses



## Analyse de tendance 2003-2009 pour les lésions de haut grade



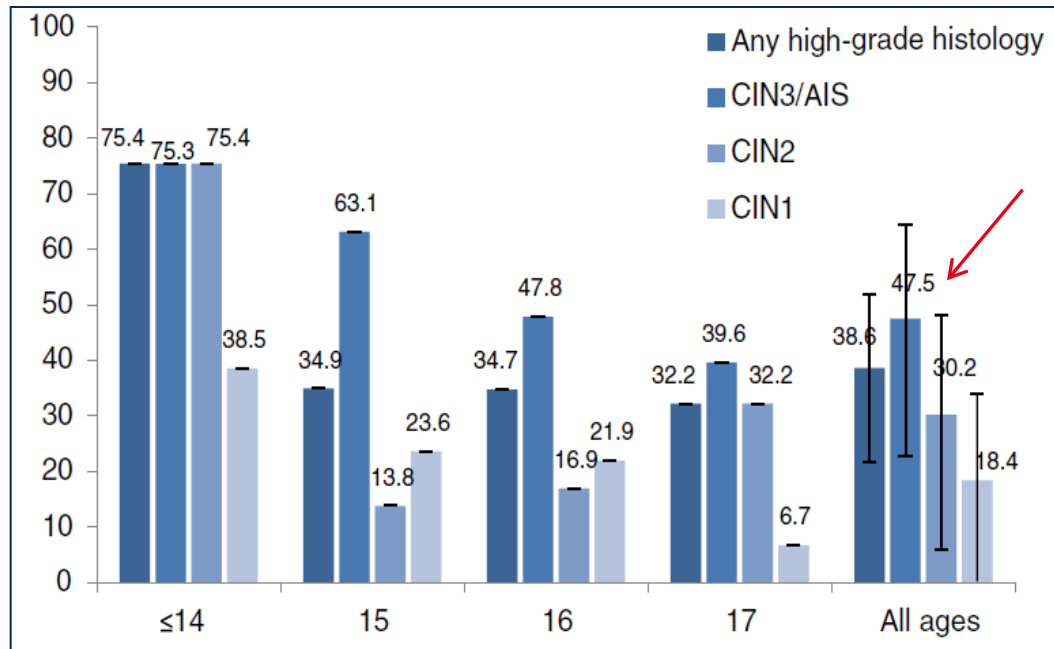
Brotherton JM et al. Lancet 2011; 377: 2085

# Efficacité vaccinale sur les lésions précancéreuses selon l'âge des JF en 2007



EV pour un schéma vaccinal complet, ajustée sur âge, statut socio-économique et indice d'éloignement

Victoria



Gertig DM, et al. BMC Med 2013

Queensland : EV : 46% (IC95%: 33-57) pour la prévention des CIN2+/AIS

NS chez 11-14 ans; 57% (IC95%: 38-69) chez 15-18 ans; 53% (IC95%: 30-68) chez 19-22 ans

Crowe E et al. BJM 2014





## Impact de la vaccination sur les lésions précancéreuses

- L'analyse écologique montre une diminution de l'incidence des lésions de haut grade chez les JF < 18 ans sur les 3 années post-vaccination
  - Pas de lien de causalité entre vaccination et baisse d'incidence mais association temporelle
  - Caractéristiques des JF dépistées < 18 ans, effet du statut vaccinal sur le recours au dépistage ?
- Registres
  - Efficacité du programme scolaire de vaccination à réduire les lésions précancéreuses
  - EV plus élevée pour les JF complètement vaccinées et contre les CIN3/AIS
  - L'EV baisse avec l'âge à l'administration du vaccin
  - EV plus élevée que dans les analyses en ITT des essais cliniques
  - L'effet du vaccin en population va augmenter dans les années à venir avec l'arrivée des cohortes de JF vaccinées avant le début de l'activité sexuelle dans le programme de dépistage

# Résumé des principales données précoces d'impact de la vaccination HPV en population

	<b>AUST.</b>	<b>DNK</b>	<b>RU</b>	<b>NZ</b>	<b>USA</b>	<b>Suède</b>	<b>All.</b>
Programmes vaccination	2007 (écoles)	2008 (gratuit-MG)	2008 (écoles)	2008 (écoles)	2006	2007	2007
Cibles	F 12-13 G 12-13 (2013)	F 12	F 12	F 11-12	F 11-12 G 11-12 (2011)	F 13-17	F 12-17
Rattrapage	F 14-26 (≤2009) G 14-15 (≥2014)	F: 13-15 (2008-2010)	F 13-17	F 13-20 (≤2010)	F 13-21 G 13-21 (≥2011)	NA	NA
<b>CV chez les JF</b>	<b>83%</b>	<b>85%</b>	<b>80%</b>	<b>71%</b>	<b>49%</b>	<b>32%</b>	<b>32%</b>
Réduction de la prévalence HPV 6/11/16/18	73%		67% (HPV16/18)	-	56%	-	-
Réduction des verrues génitales (JF)	93%	90%		63%	35%	41%	47%
Réduction des anomalies de haut-grade.	Oui			-	Oui	-	-
Immunité de groupe chez les hommes	+++	Trop tôt		++	+	±	-

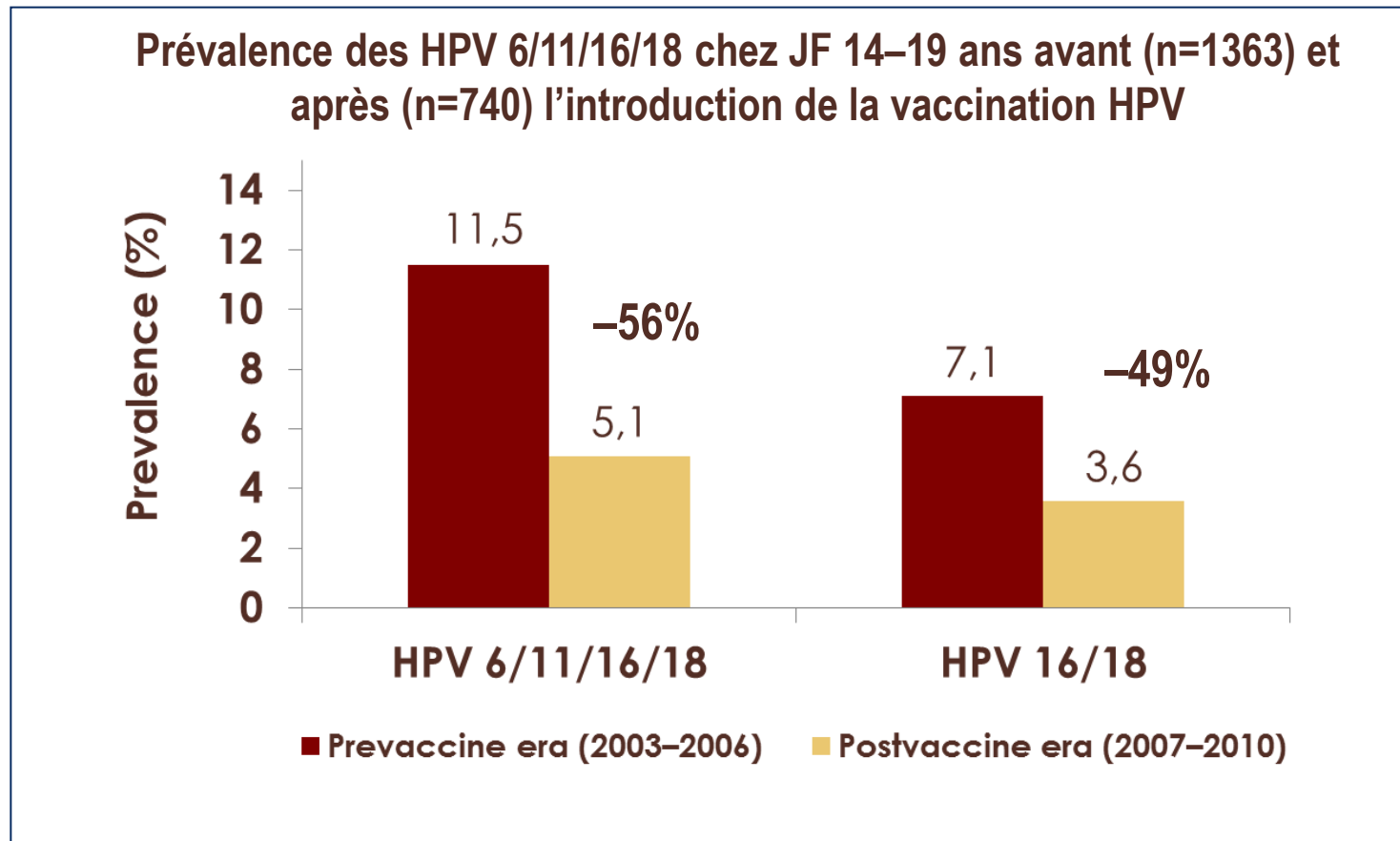
# Impact sur la prévalence HPV aux USA



Suivi de la prévalence HPV : « National Health and Nutrition Survey »

Auto-prélèvements chez femmes 14-59 ans : 4150 (2003-2006); 4250 (2007-2010)

Variables démographiques, nombre de partenaires sexuels, statut vaccinal : interview directe ou en ligne



# Impact sur la prévalence HPV aux USA



- Baisse de 56% de la prévalence des HPV chez les JF de 14-19 ans vaccinaux dans une population où la CV « déclarée » au moins 1 dose est de 34%
- Non expliquée par différences dans le comportement sexuel ou l'origine ethnique entre les 2 périodes
- Pas de diminution observée dans autres groupes d'âges
- Probable impact précoce de la vaccination mais plus important qu'attendu
- Efficacité vaccinale pour 1 dose ou plus chez JF sexuellement actives de 14-19 ans : 82% (IC95%:53-93)
- Parmi les JF 14-19 ans sexuellement actives : baisse de 88% (IC95%:71%-95%) des HPV vaccinaux chez les vaccinées et de 28% (ns) chez les non vaccinées
  - Immunité de groupe ?
  - Malgré ajustement, la baisse chez les non vaccinées est possiblement liée à des différences de comportement sexuel ou des facteurs non contrôlés dans l'étude

# La vaccination HPV en France : Recommandations

Quadrivalent (0-2-6 mois)  
JF 14 ans  
Rattrapage 15-23 ans avant ou dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle

Quadrivalent préférentiel

Quadrivalent (0-2-6 mois)  
ou bivalent (0-1-6 mois)

JF 11-14 ans  
Rattrapage 15-19 ans

Schéma 0-6 mois pour  
Bivalent JF 11-14 ans  
Quadrivalent JF 11-13 ans

Mars 2007

Décembre  
2007

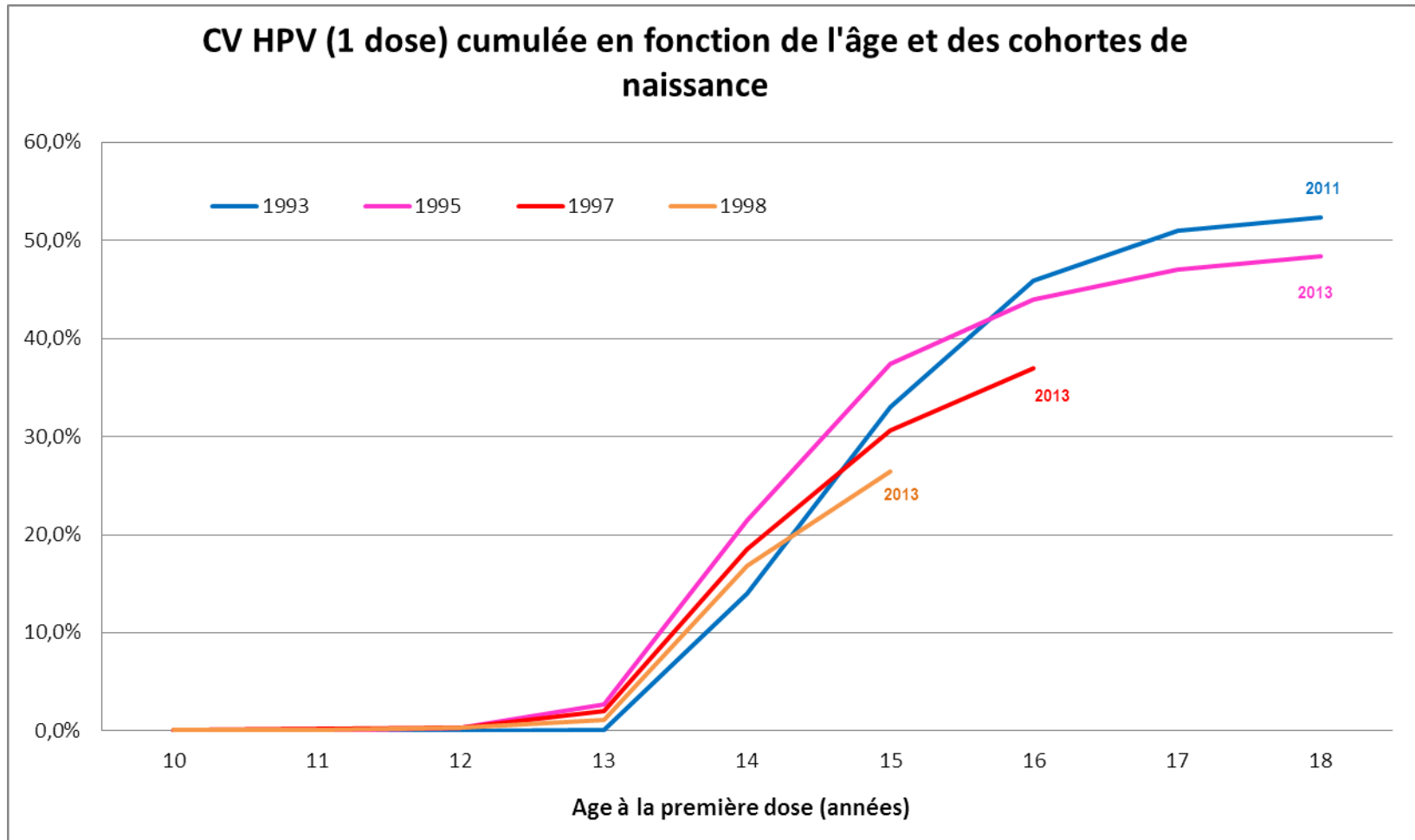
Décembre  
2010

Septembre  
2012

Mars 2014

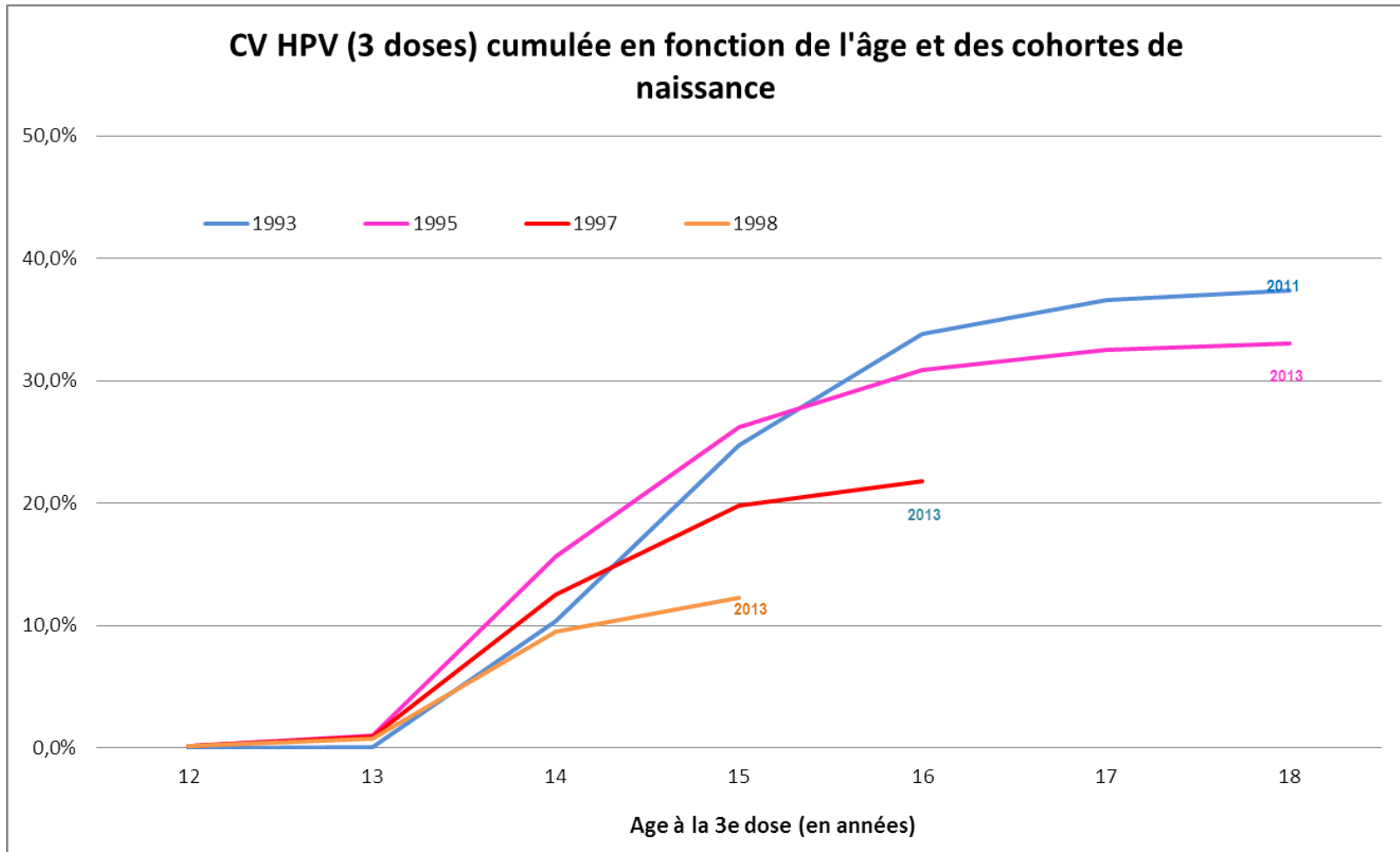
# Estimation des couvertures vaccinales des vaccins HPV en fonction des cohortes de naissance

Source: EGB-InVS données provisoires



# Estimation des couvertures vaccinales des vaccins HPV en fonction des cohortes de naissance

Source: EGB-InVS données provisoires



# Conclusions

- Les programmes de vaccination avec les couvertures vaccinales les plus élevées ont les impacts les plus marqués
- Sur des périodes ~ 4 années post-introduction, des réductions de prévalence des HPV vaccinaux et des condylomes ont été montrés notamment en Australie, NZ, USA et quelques pays en Europe
- Plusieurs études d'impact vaccinal sur les condylomes sont en faveur d'une immunité de groupe induite par le vaccin quadrivalent
- Malgré le délai plus long entre infection et manifestation, les premières données disponibles montrent un impact et une efficacité vaccinale en population sur les lésions précancéreuses



# Conclusions

- Il existe cependant des limites méthodologiques pour les études écologiques et/ou basées sur des registres : statut vaccinal n'est pas toujours connu ou parfois déclaratif, erreurs de classification, ajustement sur les comportements sexuels ou autres facteurs explicatifs pas toujours possible
- Les données post-introduction du vaccin sont importantes pour répondre à d'autres questions futures : effectiveness des 2 doses, protection-croisée, remplacement génotypique, durée de protection
- En France, plusieurs sources d'évaluation
  - Etudes écologiques : lésions précancéreuses et cancéreuses à travers les registres des cancers et des structures de gestion du dépistage
  - Etudes spécifiques : distribution des génotypes dans cadre dépistage organisé (*Heard I et al. PloS one 2013*); prévalence HPV selon statut vaccinal dans les CDAG (CNR)
  - Suivi de cohortes de JF ciblées par la vaccination