

Vaccination HPV : qu'est-on en droit d'attendre de la vaccination ?

Bibliomed

Les Analyses du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC

Numéro 815 du 21 avril 2016

Contexte

Partant du principe que des dysplasies (*néoplasies cervicales intraépithéliales* - CIN) classées CIN 1 à 3, dont l'agent causal était le HPV, précèdent obligatoirement les adénocarcinomes in situ (AIS) avant de devenir des cancers invasifs, la vaccination contre le HPV est recommandée pour les jeunes filles dès l'âge de 14 ans [1]. Cette recommandation fait polémique : prix de la vaccination, jeune âge des filles jusqu'à présent seules concernées, régression spontanée habituelle des lésions CIN, poursuite fortement recommandée du dépistage par le frottis, évolution très rare de l'infection vers le cancer (0,3%), pas de preuve concernant l'impact réel sur le cancer invasif du fait qu'il faut entre 15 et 30 ans entre une primo-infection par le HPV et l'évolution, non inéluctable, vers un cancer invasif [2]. De nombreuses autres localisations non gynécologiques sont possibles, donc non liées au genre, et on retrouve une forte prévalence des HPV tous types confondus chez l'homme après 18 ans [3]. Que peut-on attendre de la vaccination ? Quelles en sont les limites ?

Données de la littérature

Que sait-on de l'efficacité de ces vaccins ?

Le vaccin tétravalent (6-11-16-18). Dans 4 essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle contre placebo chez des filles âgées de 16 à 26 ans non infectées au début de l'étude (sérologie HPV négative à J1 pour les 4 valences concernées et PCR négative) et ayant reçu au moins une injection de vaccin, l'analyse combinée des résultats de l'efficacité vaccinale (EV) sur la réduction du risque relatif (RR) de lésions dues au HPV, évaluée en intention de traiter sur une durée de 24 à 44 mois selon les essais, a été de :

- 98,8% (IC 95 : 92,9 - 100) pour les dysplasies cervicales de haut grade CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux papillomavirus 16 ou 18 (test d'homogénéité : 1,00) ;
- 100 % (78,5-100) pour les dysplasies de haut grade de la vulve VIN 2/3 dues aux papillomavirus de type 6, 11, 16 ou 18 ;
- 93,4% (87-97) pour les condylomes acuminés dus aux papillomavirus de types 6, 11, 16 et 18 (90% de ces lésions concernent les valences 6 et 11) ;
- 93,7% (87,7- 97,2) pour les CIN de tous grades ou des AIS dus aux HPV de types 6, 11, 16, 18. [4].

Dans une étude de cohorte rétrospective australienne incluant 14 085 femmes non vaccinées et 24871 vaccinées à l'âge scolaire, dont 85 % avaient reçu 3 doses de vaccin, le taux de détection des anomalies de haut grade confirmées sur un suivi de 4,8 ans était significativement plus bas chez les femmes vaccinées (11,9 /1000 personnes / an) que chez les non-vaccinées (15,3 / 1000 personnes / an) (HR 0,72 ; 0,58-0,91) [5].

Le vaccin divalent (16-18). Dans deux essais contrôlés randomisés en double aveugle contre placebo (Etude PATRICIA) [6,7] l'objectif était d'évaluer avec un suivi moyen de 39 mois l'EV sur la prévention des lésions CIN 2 ou supérieures, des AIS et du cancer invasif de l'utérus dus aux HPV de type 16 et/ou 18, avec comme marqueur de substitution du cancer les CIN de grades 2 et 3.

Chez les femmes ayant des antécédents d'infection HPV (26%) l'EV sur la prévention des CIN 1, 2 et 3 était respectivement de 55,5% (43,2 – 65,3), 52,8% (37,5 - 64,7), et 33,6% (-1,1 – 56,9). Chez les femmes HPV ADN négatif et séronégatives vis-à-vis de HPV 16 /18 (n=7788) l'EV sur les mêmes critères était de 96,5% (89,0 – 99,4), 98,4% (90,4 - 100), et 100% (64,7 - 100).

Très globalement, ces études et celles qui ont suivi ont montré un impact positif de cette vaccination sur les infections à HPV avec une diminution de 40% des lésions de haut grade du col de l'utérus au cours des années qui suivent la vaccination, tous génotypes confondus. Il demeure cependant des

incertitudes sur la protection à long terme et bien évidemment sur la prévention du cancer invasif de l'utérus compte tenu du temps de latence précédemment évoqué [8].

Immunité de groupe

C'est une notion difficile à mettre en évidence et qui fait appel à des modèles mathématiques propres à chaque équipe de chercheurs.

Une étude australienne [9] montre un risque plus faible d'être infecté par les HPV vaccinaux chez les filles non vaccinées par rapport au risque qui était celui des filles avant l'ère de la vaccination (OR 0,42; 0,19-0,93), et ceci pour une couverture vaccinale (auto-déclarée à trois doses) de 70,6% (niveau 3). Des études similaires menées en Angleterre et aux US suggèrent ce même type d'immunité.

Immunité croisée

Une méta-analyse réalisée en 2012 [10] suggère que la vaccination par les vaccins divalents et tétravalents est aussi efficace contre des lésions dues à d'autres valences, notamment à l'HPV 31 responsable de lésions CIN2 avec, une efficacité pour le vaccin quadrivalent et le bivalent respectivement de 70% (32-88,2) et 89,4% (65,5-97,9). L'existence d'une immunité croisée semble également confirmée par les conclusions très récentes d'une étude de cohorte menée depuis 2006 aux USA [11].

Que retenir pour notre pratique ?

A ce jour, la vaccination contre le HPV est largement répandue dans le monde dans le but avoué de réduire la mortalité par cancer de l'utérus. Elle a prouvé son efficacité pour réduire le portage des virus incriminés chez les patientes vaccinées mais aussi, par effet de groupe, aux patientes non vaccinées de la même classe d'âge. Si le taux de vaccination atteint 70% pour la classe d'âge incriminée, ce qui est loin d'être le cas en France, elle réduit de 40 % le nombre de dysplasies de haut grade tous génotypes confondus au cours des années qui suivent la vaccination.

Mais malgré ce que tend à faire croire leur AMM, il n'a toujours pas été prouvé que ces vaccins puissent diminuer l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus. Le dépistage reste toujours une priorité.

Sont-ils sans danger et la balance bénéfice risque penche-t-elle du bon côté ?

Des études se poursuivent pour d'autres localisations et, dans certains pays (Suisse, USA...) pour d'autres cibles de populations : doit-on vacciner les garçons, les personnes immunodéprimées et certaines personnes à risque particulier ? Sur tous ces sujets, nous reviendrons.

Références

- [1] European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC guidance. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Septembre 2012.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI HPV vaccine update.pdf
- [2] Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff AS. Focus. Le cancer du col de l'utérus: état des connaissances en 2014. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15):220-1.
- [3]OMS . Relevé épidémiologique hebdomadaire. Vaccins contre le papillomavirus humain: note de synthèse de l'OMS. 2014 ;89(43) :465–92.
- [4] HAS. Avis de la commission de la Transparence. Gardasil. 2007.
- [5] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med. 2013;11:227.
- [6] HAS. Avis de la commission de la Transparence. Cervarix. 2008.
- [7] Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(4):361–73.
- [8] Collectif. Etat de l'évaluation de l'efficacité des vaccins papillomavirus fin 2014. Rev Prescrire 2015 :35(375) : 27.
- [9] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Garland SM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. J Infect Dis. 2012; 206(11): 1645-51.
- [10] Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012; 12(10): 781-89. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1.
- [11] Markowitz LE, Liu G, Hariri S, et al. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. Pediatrics.2016;137(2):e20151968.

Mots clés : Infections à papilloma virus; tumeurs ; efficacité du vaccin ; [*papilloma virus infections; neoplasms ; vaccine potency*].

Par qui et comment est écrit Bibliomed ?

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

Bibliomed : une revue dédiée médecine générale. Pour en savoir plus ...

<http://www.unaformec.org/Bibliomed-une-information-dediee.html>

Pour contacter les auteurs et toute suggestion sfdrmg@gmail.com