



Actualités dans les situations limites de la vaccination prophylactique anti-HPV

**Christine CLAVEL CRAVOISIER
CHU Reims, Pathologie, INSERM UMRS 1250**

*Journée du Groupe Vaccination-Prévention de la SPILF
22 mai 2019*

1. Introduction

- **Le cancer du col est éradicable → HPV hr (oncogènes), IST**

- **nous avons les outils** : tests HPV et vaccins prophylactiques anti-HPV (synergiques)

- en 2018 : 569 847 nouveaux cas dans le monde et 311 365 décès (Globocan Cancer IARC 2019)

- viser les cancers HPV-induits, pas que le cancer du col

- **Ex Australie :**

- vaccination nationale des filles depuis 2007 (+ rattrapage 12-26 ans)

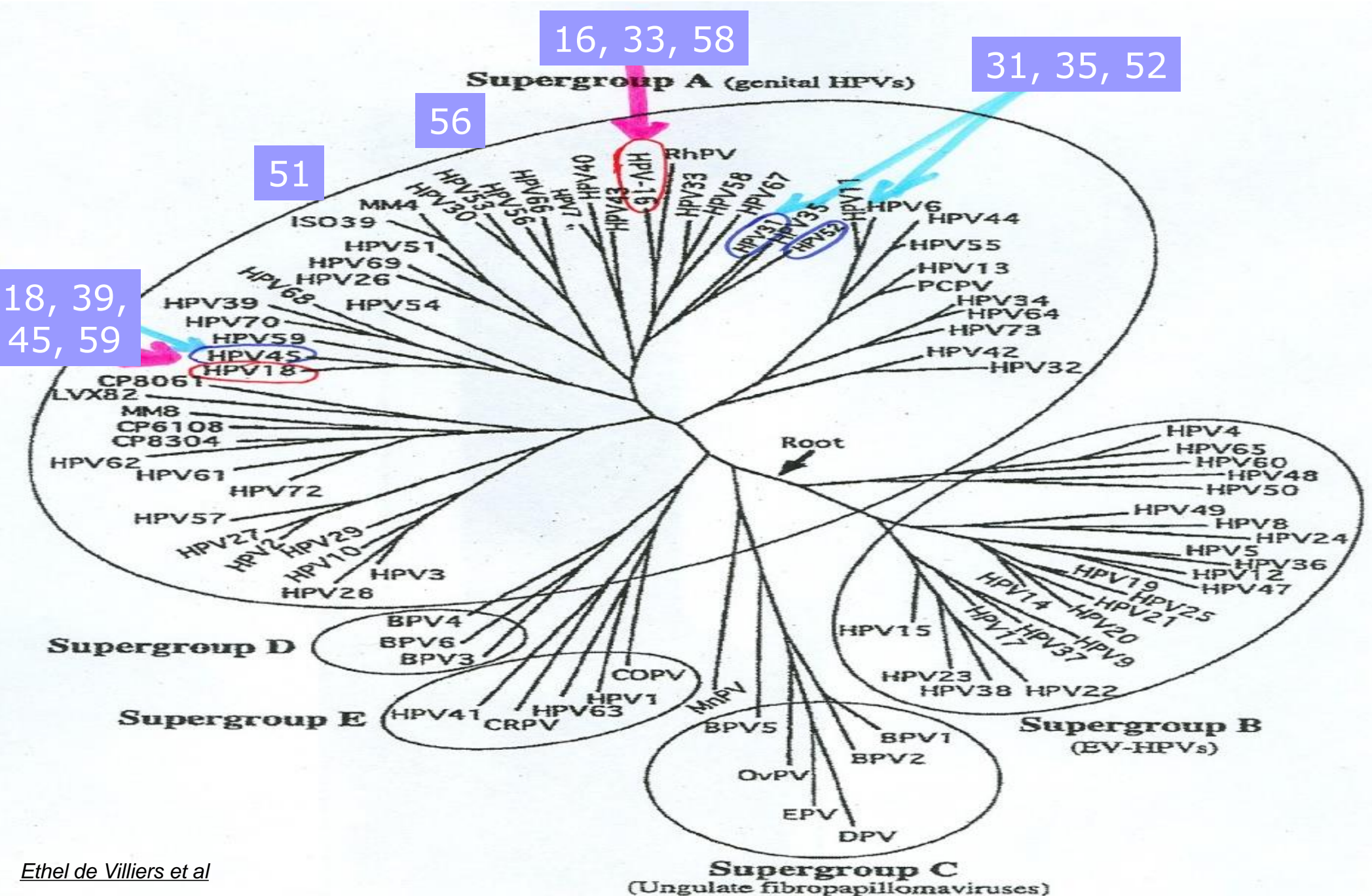
- et des garçons depuis 2013

- et dépistage primaire HPV depuis fin 2017

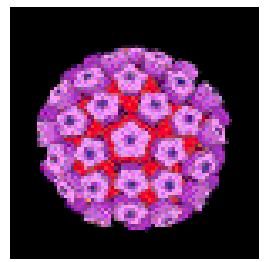
- test HPV tous les 5 ans, triage LBC, femmes 25-69 ans, test HPV de sortie → 74 ans

- (https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening, 2019)

- incidence du CC déclinante et annoncée à 4 nouveaux cas pour 100 000 en 2035 !..



Carcinogenèse à HPV



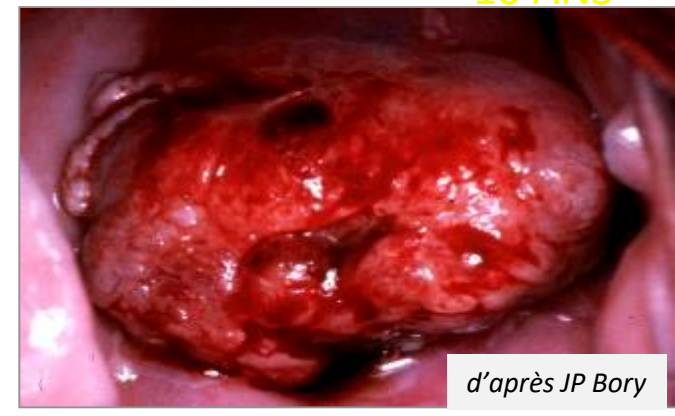
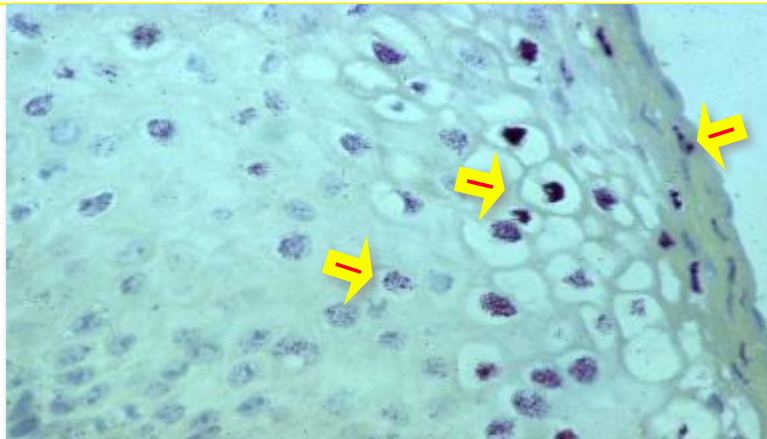
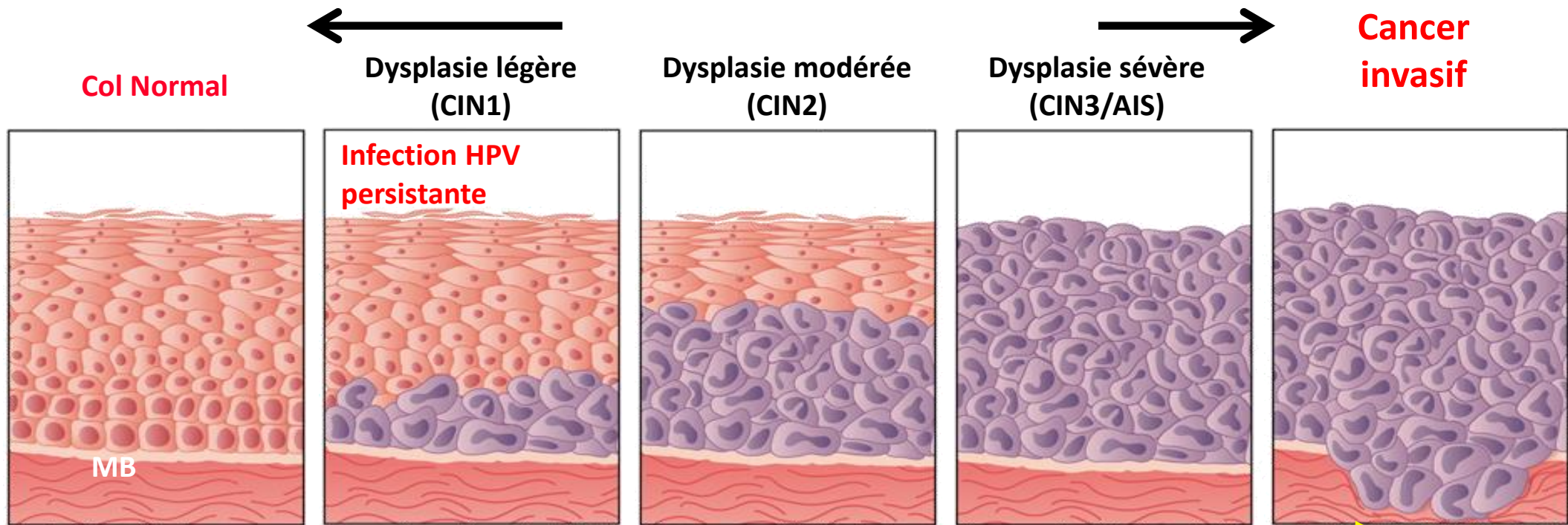
HPV impliqués

HPV	Lésions
6/11	<ul style="list-style-type: none">> 90% des papillomatoses laryngées> 90% des verrues ano-génitales~ 10% des lésions cervicales de bas-grade
16/18	<ul style="list-style-type: none">~ 25 % des lésions cervicales de bas-grade~ 50 % des lésions cervicales de haut-grade70-80 % des cancers du col utérin (≈60% HPV 16 et 10% HPV 18)> 75% des cancers génitaux (vulve, vagin...)> 90% des cancers du canal anal50% cancers du pénis25 % des cancers ORL (50% cancers oropharyngés, HPV 16 à 90%)

Conclusion en France au niveau du col utérin :

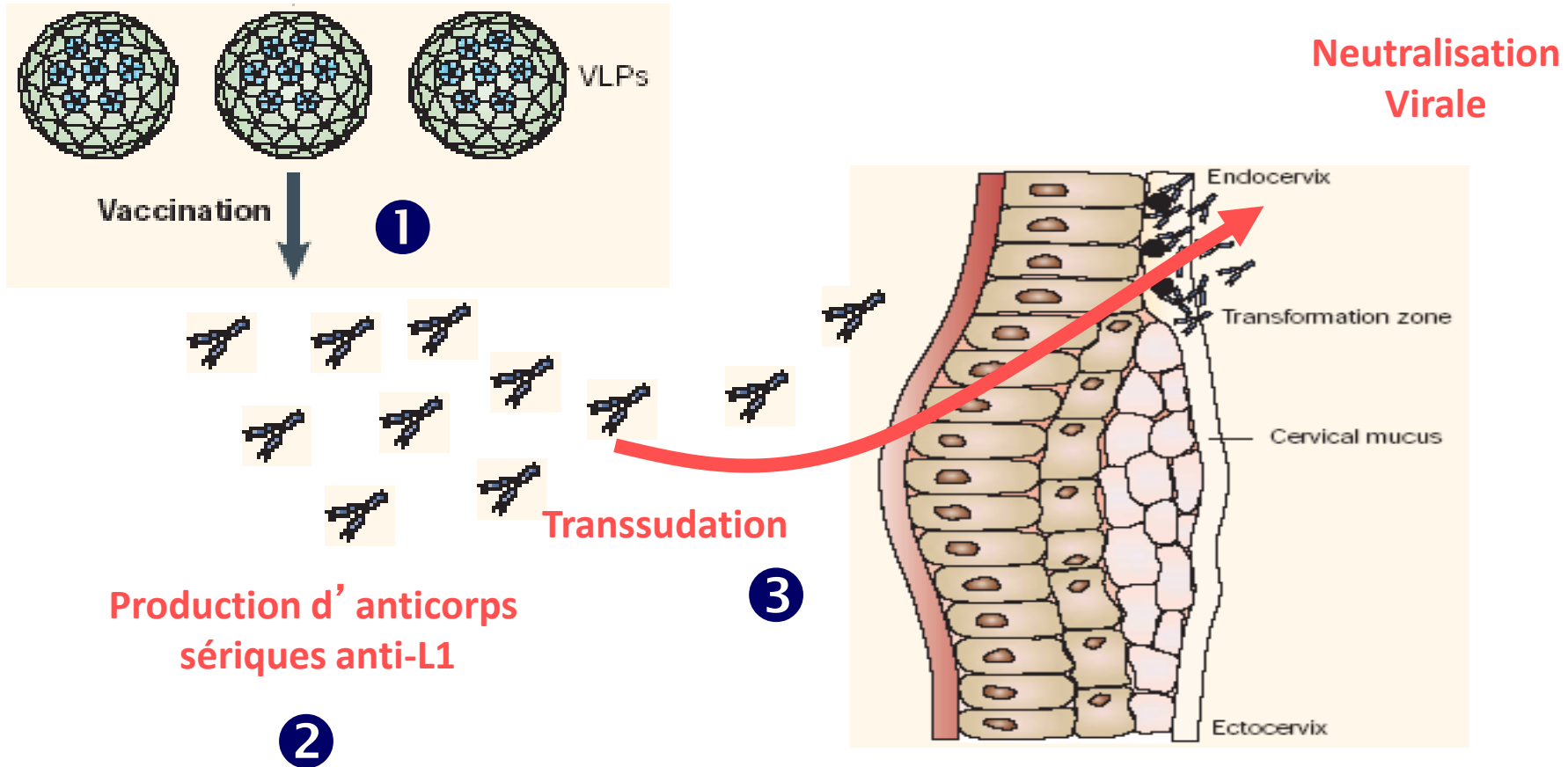
- **HPV 16/18 dans 80% des cancers du col utérin** (études EDITH, Prétet 2007).
- **HPV 6/11 dans plus de 90% des verrues ano-génitales**
- *HPV 16 (≈61%) et HPV 18 (10%) ; HPV 45 (6%), HPV 31 et 33 (4% chacun) ; HPV 52-58-35 (2 à 3% chacun)*

Différents stades d'évolution vers le cancer invasif du col



d'après JP Bory

Principe de la vaccination par anti-HPV VLP-L1



2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **Traitement des CIN2+**

- anse diathermique - LEEP- ou à froid

- traitement des CIN2+ en France : **≈ 25 000 femmes /an (= population à risque)**

- suivi post-traitement (test HPV, cyto...) : surveillance cytologique complexe (nouvelles reco. HAS à venir: fin 2019)

→ **risque de développer un Kc invasif après traitement pour un CIN2+ :**

- 5 fois plus que le risque de la population générale

- **risque restant élevé à long terme** (10 à 25 ans) (Rebolj 2012, Kocken 2011, Melnikov 2009)

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **Débat actuel de l'emploi du vaccin prophylactique anti-HPV prévu initialement pour les femmes « naïves » pour l'infection à HPV**
 - donc perte d'efficacité contre la maladie incidente (femmes déjà infectées au départ) et pas d'effet thérapeutique (lésions et progression)
- **ici le contexte est différent → maladie résiduelle ou récidivante possible :**
 - excision complète ou non (jusqu'à 23% d'excisions incomplètes décrites (Arbyn 2017 Lancet Oncol)
 - infection HPV persistante

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **infection HPV persistante**, dans les tissus proches :

- avec le même type d'HPV (infections latentes réactivées, nbre de copies virales faible, sous le seuil de détection de tests HPV)
- ou avec un nouvel HPV (nouvelle infection post-TT)
- le taux de nouvelles infections HPV décline avec l'âge (Rodriguez 2012)

→ **médiane de 28% de femmes restant HPVhr+ : 3 mois après traitement (en post-TT: jusqu'à 24% @ 3-11 mois et jusqu'à 21% @ 12-36 mois (Rositch 2014, Velentzis 2019))**

→ persistance HPV pouvant être longue, corrélation à l'âge (Hoffman 2017, Strander 2014) → préconiser un long suivi des femmes âgées traitées (à haut risque)

→ récurrence de CIN2+ dans les 2 ans : **7% de femmes traitées (2,5% à 18% ; Tan 2013, Arbyn 2012)**

→ **autres facteurs** : âge, grade cyto, taille lésion, ZT, taille du cône d'excision, marges

→ **notion de persistance valable pour autres précancers et cancers HPV-induits (vagin, vulve, anal, OP)**

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **Etudes de vaccination prophylactique anti-HPV pour des femmes HPV+ au départ, vaccinées, puis développant une lésion pdt le suivi, observation de :**
 - moins de lésions récurrentes après TT chez des patientes vaccinées détectées pour des lésions bénignes (verrues) ou précancéreuses (Ghelardi 2018)
 - observation de moins de CIN ultérieurement ou récurrent, chez les femmes vaccinées vs placebo
 - mais : analyses observationnelles, attention pas de randomisation ici
 - grandes études nécessaires
 - études a posteriori (post-hoc), rétrospectives
- **But : manager des femmes à risque, suivi (test HPV, cyto...) :**
 - suivi des femmes jeunes traitées et éviter potentiellement des complications obstétricales et la réduction du col (accouchement prématuré, faible poids du BB, rupture prématurée des membranes...)
 - suivi des femmes plus âgées : préconiser un long suivi des femmes âgées traitées (à haut risque) → la persistance HPV pouvant être longue

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **Journa BMJ 2012 / FUTURE I et FUTURE II (analyse post-hoc d'une RCT)**
17 000 femmes, RCT vaccin (V : Gardasil 4) vs placebo, suivi 3,6 ans
1350 conisations (587 vacc et 763 avec placebo)
→ efficacité vaccinale (VE) contre CIN2+ \approx 65% et contre CIN1 ou CIN1+ : \approx 48% (avec types HPV du vaccin)
- **Garland IJC 2016 (analyse post-hoc, trial phase III)**
> 18 000 femmes, 15-25 ans, Cervarix, suivi 4 ans
chez les femmes vaccinées : n= 454 conisations dont 190 vaccinées
→ tx CIN2+ récurrents plus bas (VE \approx 88%) et CIN1+ (VE \approx 43%)
→ cross-protection HPV 31/33/45/51
- **Hildesheim 2016**
311 femmes, 142 vacc avec LEEP antérieurement, suivi médian 27 mois
Pas d'évidence claire de VE (faible nombre , intervalles de confiance larges)

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

2 étude non randomisées :

- **Kang Gy2013 (étude rétrospective)**

737 femmes avec conisations, 20-45 ans, Gardasil 4

Post-LEEP TT : 360 vaccinées et 377 non, suivi 2 ans

→ ≈ 5% de récurrence durant le suivi : 2,5% chez les vaccinées et 7,2% non vaccinées (Hazard Ratio 2,8).

- **Ghelardi, Gynecol Oncol 2018, SPERANZA study : seule étude prospective** d'évaluation clinique du vaccin HPV pour réduire les CIN2+ récurrents chez des femmes ayant eu une conisation (HSIL cervical et cancer microinvasif stade I a1).

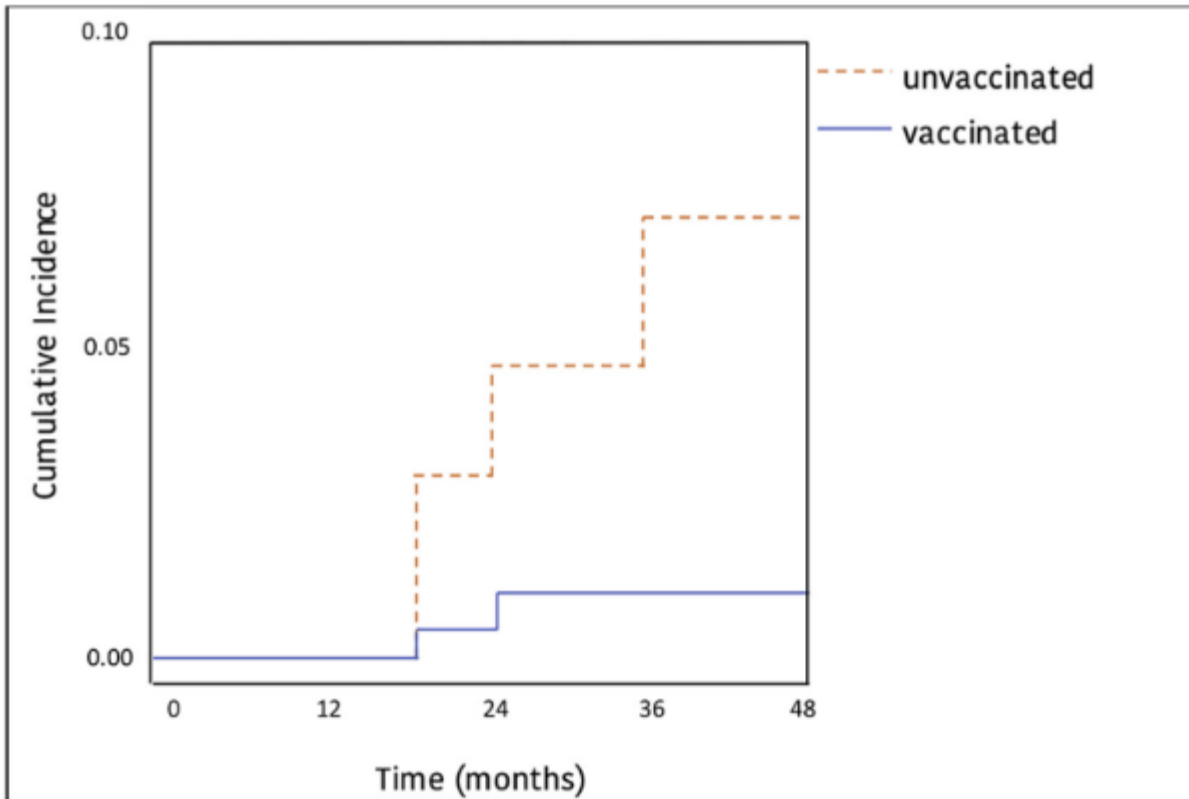
Etude non randomisée

536 femmes, 18-45 ans, vaccination à 30 jrs post-LEEP pour CIN2+, Gardasil 4, suivi médian 36 mois

174 vacc et 176 non vaccinées

→ 6,4% de récurrence chez les non vaccinées et 1,2% chez les vaccinées, VE ≈81%

→ proche de l'étude de Garland 2016



→ 6,4% de récidence chez les non vaccinées (11 cas dont 7 cas HPV 16)

→ et 1,2% de récidence chez les vaccinées (2 cas HPV 33 et 82)

→ VE de Gardasil 4 : 81,2%

CDR irrespective of causal HPV type (CIN2+)			
	V-group	NV-group	% risk reduction in rate with vaccine
No. of evaluable women	172	172	81,2% [95% CI: 34,3-95,7]
No. of women with CDR	2	11	
recurrence rate (%)	1.2	6.4	

Legend: CDR: clinical disease relapse; V-group: vaccinated patients; NV-group: unvaccinated patients. Impact of quadrivalent HPV vaccine on incidence of subsequent disease relapse among women who had undergone cervical conization; 95% CI: confidence interval of the estimates.

Ghelardi 2018

Fig. 3. Impact of vaccination on disease relapse after cervical conization.

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **Hypothèse concernant la protection en post-TT :**
 - en cas de réactivation/réinfection, la vacc. HPV relance l'efficacité immunitaire (Ac) et pourrait éviter une récurrence chez les femmes non vaccinées
 - Boosting de l'immunité acquise et cellulaire (forte réponse TH1 helper)
 - VE non âge dépendant
- **Les études de vaccination de phase III** montrent que les femmes ADN HPV nég /sérologie positive font moins de lésions (boosting possible) que les femmes ADN HPV pos et séro pos. (Szarewski 2012, Olsson 2009, Garland 2016)
- VE identique chez les femmes ADN nég/séro pos et celles ADN nég/séro nég
 - protection possible pour une future même infection : chez une femme séropositive pour un HPV inclus dans le vaccin mais HPV négative pour cet HPV au moment de la vaccination : les vaccins induisent un titre d'Ac élevé (plus élevé que chez une femme naïve) et induisent la future protection (réponse mémoire dite anamnétique).

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

→ Rôle du microenvironnement cellulaire :

Des études immuno. en cas de persistance HPV montrent :

- des altérations du microenvironnement, \uparrow cytokines (TNF α) au niveau des fluides cervicaux
- la conisation modifie la muqueuse, la réponse inflammatoire et les taux de cytokines (\downarrow TNF α , taux devenant proche de celui de patientes non traitées) (Scott 2013)
- nouveau statut immun de la muqueuse cervicale, proche de celui d'un microenvironnement HPV naïf
- **vaccin non thérapeutique mais mécanisme immunitaire adjuvant à la conisation**
- arrivée massive d'Ac protecteurs évitant les re-infections, réactivations ou infections HPV *de novo*, au niveau des cellules épithéliales basales

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **Au total, le rôle protecteur de la vaccination anti-HPV en prévention secondaire post-conisation existe, n'est pas complètement compris mais montre :**
 - un bénéfice dans pls études avec réduction du risque de récurrence,
 - dans 2 études : une réduction potentielle de l'ordre de 80 % du risque de récurrence chez les femmes traitées (CIN, micro-invasif dans une étude) et vaccinées
 - le dernier vaccin nonavalent augmentera ce bénéfice
- il faudrait des études randomisées (RCT) + suivi
- **Nouveau programme en cours Pathways-Cervix (Velentzis, Gynecol Oncol 2019)**
- **modélisation selon les études existantes : vaccination Cervarix ou Gardasil (G4, G9) :**
 - pour les femmes CIN2+ traitées, coût/efficacité
 - pour les femmes et hommes jusque 45 ans (vacc/non vacc) (cf **HPV-FASTER**)

2- Prévention des lésions secondaires (post-conisation)

- **Concept HPV FASTER (Bosch 2015)/ vaccins HPV et test HPV : accélérer la diminution du CC** en proposant d'étendre la vaccination à 30 ans voire 50 ans avec au moins un test HPV à 30 ans ou plu (dépistage primaire HPV et triages) ; *screen and treat*, TT si nécessaire
- **Nouvelle étude de modélisation de vaccination globale pour les 50 ans à venir (2020-2069) avec différents scenari.**
 - un scénario : **vacc filles et garçons 12-15 ans et hommes et femmes 16-49 ans avec G9 (nonavalent), protection 90% → plus de 14 millions de cancers seraient évités** (Simms, Lancet Oncol 2019) ; prix du vaccin essentiel pour le rapport C/E.
 - en attendant la vaccination d'un groupe à risque (femmes traitées pour une CIN2/3) est supposée être plus C/E

3. Vaccination HPV chez les femmes « âgées » 25-50

- **indication vaccins HPV jusque 45-50 ans** (Velentzis 2019, Wheeler 2016, Castellsagué 2011, Luna 2013)

→ les femmes après 25 ans restent à risque

→ vaccination devient moins C/E quand la cible augmente en âge...

- **Etude VIVIANE (RCT)** (Wheeler, Lancet 2016)

- Cervarix, femmes > 25 ans (international), suivi 7 ans (+++)

- stratification 26-35, 36-45 et > 46 ans ; n=5778 enrôlées

- Cytologie, test HPV, sérologie

- Endpoint inf PE 6 mois, CIN1+, ASCUS+, LSIL

→ VE ds la cohorte totale vaccinée reste forte (50-70% contre les end-points combinés (l'infection, ASCUS, LSIL et CIN1+ associés à HPV 16/18) et malgré l'inclusion de femmes avec une inf HPV prévalente (comparé aux femmes DNA nég et sérologie nég)

→ efficacité pour les femmes ayant clearé une infection HPV antérieure (16/18)

→ efficacité cross-protectrice du vaccin 16/18 (HPV 31, 45).

3. Vaccination HPV chez les femmes « âgées »

- **Etude Castellsagué (2011), RCT, placebo-controlled**

- Gardasil 4 ; 3819 femmes, 24-45 ans, stratifiées ≤ 34 et ≥ 35 ans ; suivi 4 ans

- Cytologie, test HPV, sérologie

- Endpoints inf PE ≥ 6 mois

- VE contre l'incidence combinée des inf. persistantes et CIN or EGL (HPV 6/11/16/18) était de **88,7%** (population per-protocol, séronég et ADN nég)

- prévention des verrues génitales, CIN 2/3, AIS, VIN2/3, VaIN2/3

- confirmation que le vaccin est efficace chez les femmes déjà exposée aux HPV (séropositives et ADN négatives), avec une VE contre les end-points combinés de **66,9%** , atteignant 81,3% chez les femmes de 35-45 ans

- **Etude européenne CoheaHr (H Berkhof)**

- **WP sur la vaccination 25-45 (FX Bosch)**

- **Au total** : extension de la vaccination des femmes âgées prometteuse, comme suggéré par HPV FASTER (Bosch 2015)

4. Vaccination HPV chez les garçons

- **Pb de la couverture vaccinale féminine non atteinte, il fallait > 70-80% !**
 - Taux variables en Europe, souvent insuffisants
 - Enjeu également des verrues ano-génitales (lésions, traitements, coût SS...)
 - Aux USA couverture des ado. filles avec au moins une des 3 doses du vaccin :
 - 49 % en 2010
- **Rôle de l'immunité de groupe (herd immunity)**
 - **l'immunisation des garçons protège les filles indirectement et inversement**
 - ✓ les caractéristiques de chaque HPVhr influencent l'immunité de groupe et déterminent le niveau de couverture et de protection croisée nécessaire (*Bausano 2017*, modèles de transmission)
 - ✓ la puissance de l'immunité de groupe contre un type HPV donné, dépend du potentiel de transmission qui dépend de la durée de la période infectieuse

4. Vaccination HPV chez les garçons

- **immunité de groupe importante pour éliminer les types d'HPV persistant moins longtemps que le type 16 :**

→ les vaccins anti-16/18 permettent une protection croisée pour le type 45

→ à plus de 60% de couverture vaccinale : 50% de cross protection peuvent éliminer l'HPV 45 (élimination plus facile des types HPV moins persistants)

- **autre façon d'augmenter l'immunité de groupe : vacciner les garçons, en plus des filles**

→ éliminer le type 16 demande une efficacité vaccinale maximale

→ éliminer un type 45 peut suffire par cross-protection

4. Vaccination HPV chez les garçons

- **Méta-analyse de 289 articles, n'en gardant que 15 (Sinisgalli 2015)**

-enjeu de réduire grandement l'incidence de nouvelles infections HPV mondialement

→ vaccination des garçons C/E seule

→ ou, selon les études, adjointe à une vaccination des filles « minimum » et avec un coût diminué des vaccins

→ 12/15 études montrent le C/E en incluant les garçons

- **Vaccination garçons déjà pratiquée en Australie depuis 2013** (Garland 2014, Olver 2017, Velentzis 2019)

→ garçons 12-13 ans et rattrapage 2 ans : 14-15 ans (3 doses à cette période) ; couverture ≈79% filles et 73% garçons

→ depuis 2018 : 2 doses avec le G9 (vaccin nonavalent)

4. Vaccination HPV chez les garçons

- **Rappel des cancers HPV-induits hommes-femmes (CDC -Centers for Disease Control and Prevention- USA, 2004-2008) :**

- **USA : > 33 300 cas (2004-2008) (10,8 cas / 100 000) : > 12000 H et >21 200 F**

- Kc Col : > 11 800 / an

- Kc anal : plus fréquent chez les F (1,8/ 100 000 femmes et 1,2/ 100 000 H)

- Kc OP : > 11 700 / an ; Kc ORL : > 2 300 F et > 9 300 H (4 fois plus de Kc ORL chez l'H comparé aux F : 6,2 vs 1,4/ 100 000).

- **Depuis qqs années, les Kc HPV-induits chez les H augmentent plus vite que chez les F (Chaturvedi 2011, Van Dyne 2018)**

- **En 2018 USA : 39 000 Kc HPV- induits H et F (59% chez les femmes) (Henry 2018)**

- **En Europe , le G9 préviendrait chez l'homme par an (Rossi, 2019) :**

- 350 000 verrues anogénitales

- > 5 400 Kc OP

- > 2 300 Kc anal et > 850 AIN 2/3

- > 1 100 Kc pénis

4. Vaccination HPV chez les garçons

- **En pratique :**

- les coûts des vaccins diminuent et 2 doses sont recommandées chez les plus jeunes
→ crucial pour augmenter la vaccination et pour une vaccination universelle (/ex jusqu'à 26 ans et patients immunodéprimés)

- besoin d'études de modélisation, d'évaluation de la vaccination universelle en ce sens en incluant aussi le Gardasil 9

- **Augmenter la communication autour de ces vaccins :**

- éducation médecins, parents

- contrer certaines « peurs » (sexualité des adolescents, méconnaissance des vaccins , fake news internet, lobbies anti-vaccins etc)

- manque d'organisation de la vaccination

5- Vaccination et cancer OroPharynx (OPC)

- **Epidémiologie**

- Pathologie tumorale HPV-induite la plus fréquente aux USA (3%) → 63 000 cas et 13 000 décès/an (Van Dyne 2018, Timbang 2019)
- environ 12 000 CCol et 19 000 OPC : 82% H et 18% F en 2015 (CDC Van Dyne 2018)
- même tendance en Europe
- voile du palais, base langue, amygdales palatines et linguales
- cryptes épithéliales profondes, uniques au niveau ORL
- transmission HPV orale, IST, surtout HPV 16
- tabac et alcool peuvent être concomitants

Country	Reference	Years	Incidence trends for oropharyngeal cancers		Incidence trends for other head and neck cancers	
			Men	Women	Men	Women
Australia	Hocking, 2011 [51]	1982–2005	Increase	Increase	Decrease	Stable
Canada	Auluck, 2010 [52]	1980–2006	Increase	Increase	Decrease	Stable
Denmark	Blomberg, 2011 [53]	1978–2007	Increase	Increase	Increase	Increase
England	Reddy, 2010 [59]	1985–2006	Increase	Increase	Increase	Increase
Japan	Ioka, 2005 [55]	1965–1999	Increase	Increase	Increase	Stable
The Netherlands	Braakhius, 2009 [9]	1989–2006	Increase	Increase	Stable	Increase
Norway	Mork, 2010 [56]	1981–2005	Increase	Increase	Decrease	Stable/decrease
Sweden	Hammarstedt, 2006 [58]	1970–2002	Increase	Increase	NR	NR
USA	Chaturvedi, 2008 [60]	1973–2004	Increase	Decrease	Decrease	Decrease

5- Vaccination et cancer OroPharynx (OP)

- **Kc OP HP positifs augmentent**

- profil différent des cancers des VADS “traditionnels” (alcool, tabac)
 - prise en charge spécifique proposée (test HPV, dépistage ? Via frottis, gargarismes ?)
 - pas de lésions précurseurs trouvées
 - rôle important de la prévention (vaccination et lutte contre le tabac)
 - limites : couverture vaccinale des femmes insuffisante

- **Etudes de vaccination montrent des Ac dans salive** (Pinto 2016, Parker 2018)

- Pinto 2016 sur 150 hommes 27-45 ans, RCT : avant et après vaccination (7 mois) avec G4, détection d'Ac anti-HPV 16 et 18 dans la salive et sérum :
 - au départ Ac sériques détectables chez environ 20% des individus et <9% ds la salive
 - après vaccination : séroconversion totale et détection d'Ac dans la salive dans la quasi totalité des cas (92% anti-HPV 16 avec 2,7% baseline et 72% anti-HPV18 avec 0,7% baseline)

5- Vaccination et cancer OroPharynx (OP)

- **Mais en pratique :**

- vaccination chez les hommes faibles (USA - Chaturvedi 2018)

- 65% filles et 56% garçons 13-17 ans ont reçu une première dose de vaccin.

- pb des prélèvements et tests de dépistage pour une détection précoce de la pathologie

- lésions précancéreuses OP non établies

- manque d'évidence montrant une réduction de lésions précancéreuses et OPC avec la vaccination : **vaccination HPV non approuvée actuellement par la FDA américaine, bien que le CDC ait reconnu que les HPVhr persistent, génèrent des Kc à des sites non cervicaux.**

- barrière au niveau de l'éducation du public et de la prévention !..

5- Vaccination et cancer OroPharynx (OP)

- **Au total :**
 - **le CDC a recommandé en 2011 la vaccination HPV universelle (H/F) 9-26 ans en routine pour la prévention des lésions anogénitales**
 - la vaccination chez les H 27-45 ans est comparable à celle des plus jeunes, mais avec un taux d'efficacité inconnu chez ces hommes porteurs d'infections HPV persistantes
 - en 2014, l'OMS a recommandé que l'efficacité contre les infections HPV incidentes et persistantes pourrait être un substitutif du risque de la maladie (++)
- **en 2018, la FDA a approuvé le G9 pour H et F de 27 à 45 ans (Timbang 2019)**
- EDUCATION ++ : des médecins ne connaissant pas le lien OPC et HPV

Conclusion globale

- WHO recommande 2 doses G9 ou Cervarix jusqu'à 15 ans et 3 doses pour 15 ans et plus
- Gardasil et Cervarix approchent 90% d'efficacité contre les infections ou pathologies à HPV 16/18 chez les femmes > 25 ans
- Les 3 vaccins diminuent le nombre colposcopies et de conisations
- Vaccination mondiale actuelle : <2% chez les femmes 9-45 ans (moins dans les pays avec le plus de cancers du col...)
- Synergie vaccination, dépistage et suivi (algorithmes à définir) **indispensable**
→ *nouvelles recommandations attendues sur le dépistage primaire HPV dans le cadre du dépistage organisé national du cancer du col de l'utérus.*

Conclusion

- **Vacciner surtout chez les 9-15 ans, filles et garçons, tout le reste est du rattrapage :**
 - meilleure immunogénicité des vaccins HPV chez les plus jeunes
 - pas d'effet indésirable majeur
 - pas de preuve actuelle de l'augmentation de la prévalence d'autres HPV-HR (non vu sur 6 ans de recul)
- **Augmenter la couverture vaccinale de la population, filles et garçons, proposer aux femmes et hommes plus âgés :**
 - vaccination à organiser ; couverture d'au moins 80% (fonction de l'âge, du sexe...)
 - avoir une immunité de groupe
 - garçons : protection aussi contre les verrues anogénitales, les lésions précancéreuses anales, contre les cancers ORL...
 - établir des registres de vaccination
 - contrôle des femmes/hommes vaccinés et non vaccinés (test HPV, sérologie... à définir)
- **Éducation : continuer à sensibiliser les médecins et les parents**
- ***Vaccins thérapeutiques anti-E6/E7 prévus dans le futur***