

Bénéfices/risques de la vaccination anti-HPV

Juliette Pinot

Médecin Généraliste

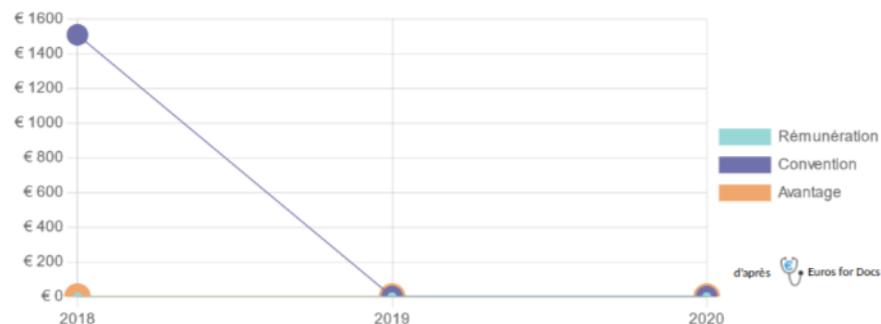
Chef de clinique associé au département de médecine générale de l'Université Paris Cité



Déclaration publique d'intérêts de PINOT JULIETTE

24/03/2022

Financements reçus de l'industrie



Liens spécifiques à l'intervention

- « Bénéfices/Risques vaccination HPV »
 - Membre du comité de pilotage de l'étude Prev-HPV (étude nationale multi-composante sur la promotion de la vaccination anti-HPV), financement INSERM

Autres liens d'intérêts

Activité professionnelle

- Médecin généraliste (2016-en cours)
- Chef de clinique en médecine générale (2015-en cours)

Engagements

- Présidente Communauté Professionnelle Territoriale de Santé Suresnes (2021-en cours)
- Cotisant Collège Nationale des Généralistes Enseignants (2019-en cours)

Principaux financeurs

-

Déclaration complète

- disponible sur Archimede.fr



Les vaccins disponibles

- Premier vaccin adjuvé en France depuis 2007

VACCIN QUADRIVALENT :
GARDASIL®



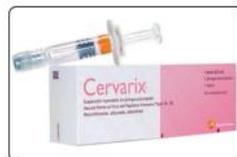
2007 à 2020

VACCIN NONVALENT :
GARDASIL 9®



depuis 2018

VACCIN BIVALENT :
CERVARIX®



depuis 2008

- Recommandations (depuis janvier 2021)



- Entre 11 et 14 ans révolus :
2 doses espacées de 6 à 13 mois
- Entre 15 et 19 ans révolus :
3 doses administrées à 0, 2 et 6 mois

Couverture vaccinale en France

Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet (source : SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/20)

Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Couverture 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4	34,9	40,7
Couverture " Schéma complet " à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	27,9	32,7	-

- Couverture vaccinale en augmentation mais encore insuffisante
- Augmentation couverture vaccinale avant la covid-19

<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>

Fardeau des maladies associées aux infections par HPV

- + **6300 nouveaux cas de cancers HPV-induits** chaque année en France
- les HPV sont également responsables d'environ ~100 000 verrues ano-génitales chaque année

Quels critères de jugements pour mesurer l'impact de la vaccination ?

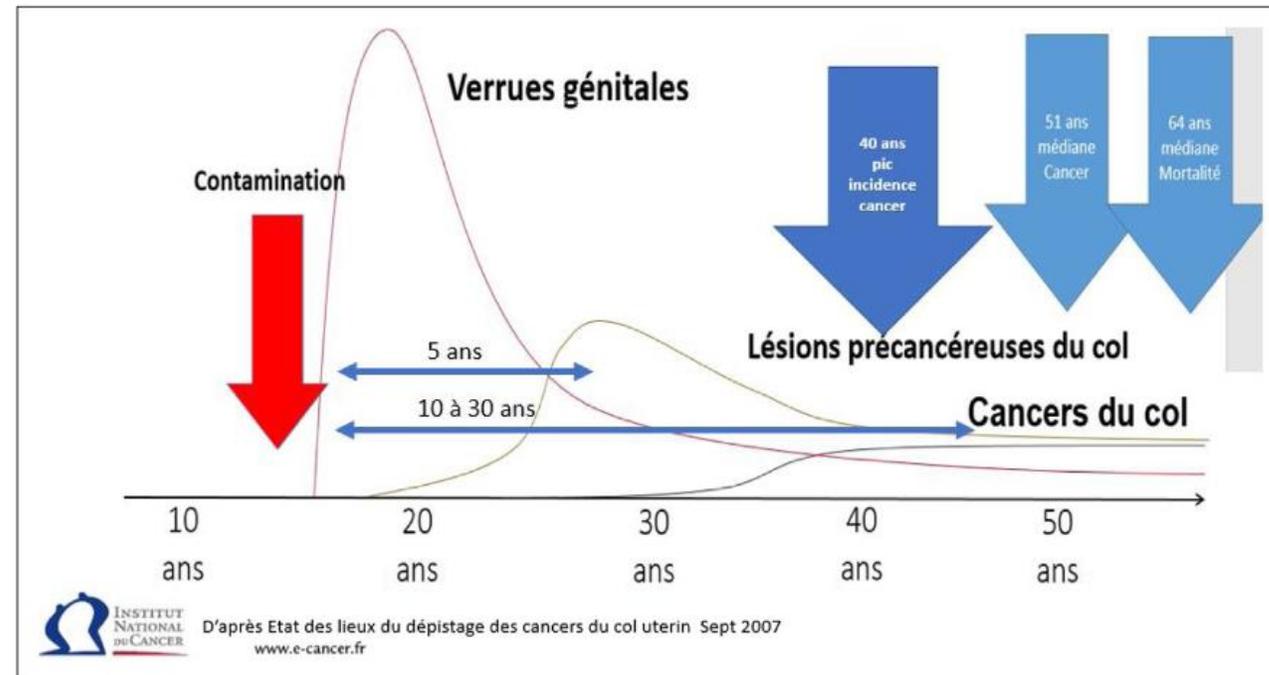


FIGURE 3

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus : cycle infection — infection persistante — lésions — cancer

Efficacité sur la fréquence de l'infection (1)

Very low prevalence of vaccine Human Papillomavirus types among 18- to 35- year old Australian women 9 years following implementation of vaccination

Machalek D, and al. *Journal of Infectious Diseases* 2018;217:1590–600

9 ans après l'introduction de vaccination HPV en Australie, les infections HPV couvertes par le vaccin ont presque disparu (diminution de 92% chez les femmes âgées de 18 à 25 ans).

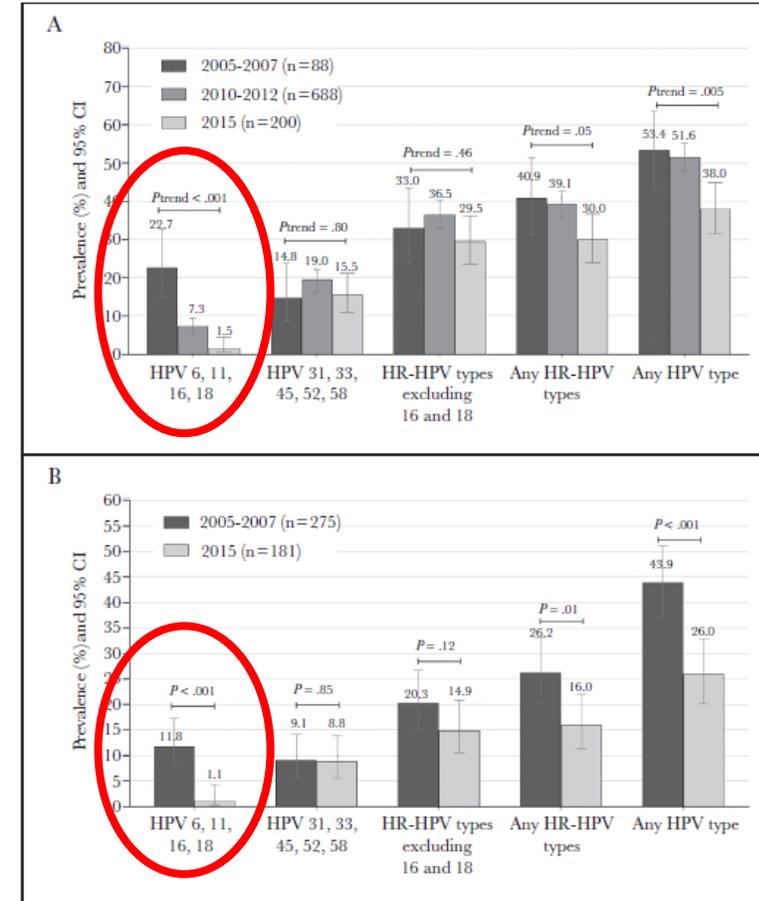
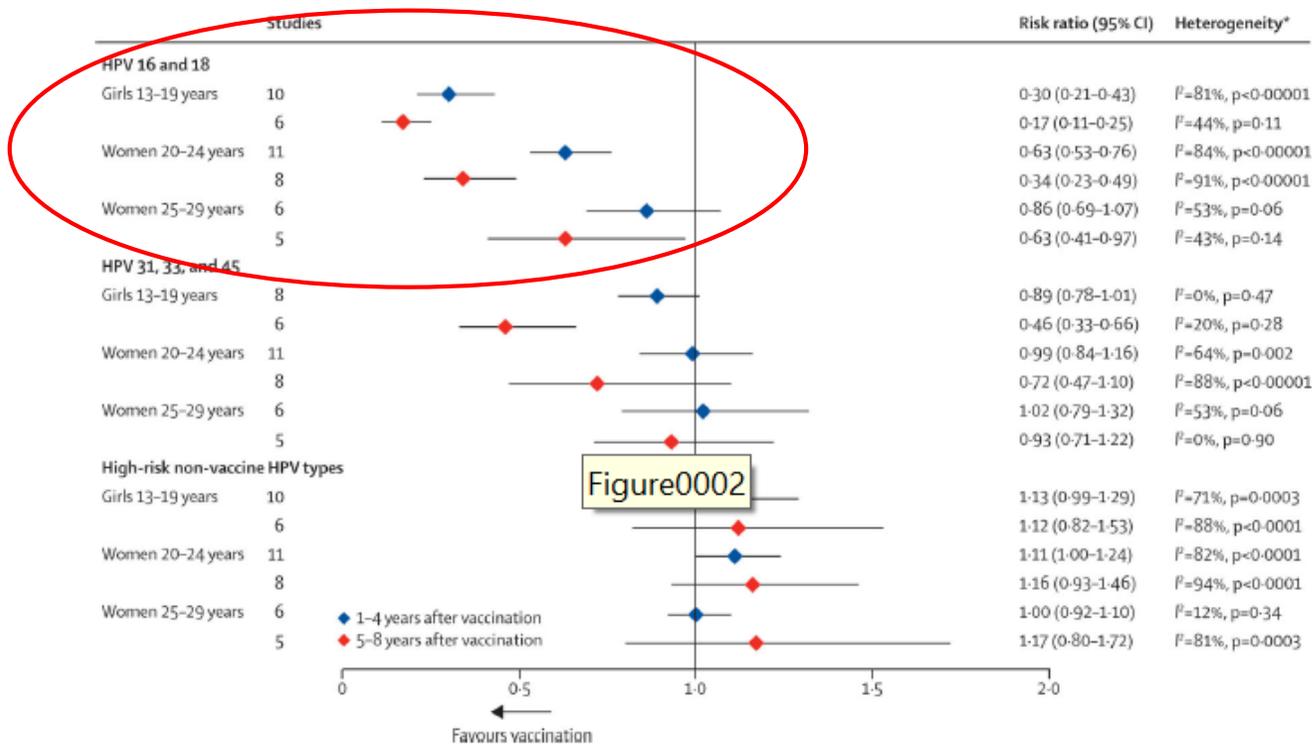


Figure 1. Crude human papillomavirus (HPV) prevalence among Australian females aged 18–24 (A) and 25–35 (B) years attending for routine cervical cytology screening according to study period. P values presented are score test for trend (A) or homogeneity (B) across the study periods. Abbreviations: CI, confidence interval; HR-HPV, high-risk HPV.

Efficacité sur la fréquence de l'infection (2)

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes : updated systematic review and meta-analysis

Drolet M. et al. *Lancet* 2019 August 10; 394(10197): 497–509



Données poolées de 60 millions d'individus dans 14 pays

5 à 8 ans après l'introduction de la vaccination, réduction de la prévalence HPV 16/18

-jeunes filles 13-19 ans : - 83% (RR 0,17; IC95% 0,11-0,25)

-jeunes filles 20-24 ans : - 66% (RR 0,34 ; IC95% 0,23-0,49)

Figure 2: Changes in the prevalence of HPV infections between pre-vaccination and post-vaccination periods

HPV=human papillomavirus. *p values are associated with the χ^2 statistic.

Efficacité sur les lésions précancéreuses (1)

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes : updated systematic review and meta-analysis

Drolet M. et al. *Lancet* 2019 August 10; 394(10197): 497–509

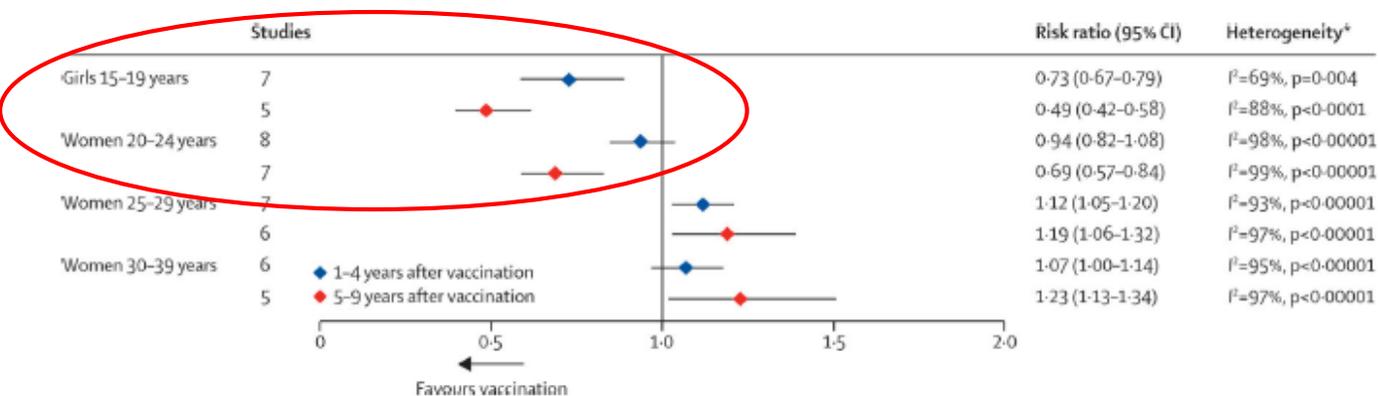


Figure 5: Changes in CIN2+ among screened girls and women between the pre-vaccination and post-vaccination periods

CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia grade 2+. *p values are associated with the χ^2 statistic.

Données poolées de 60 millions d'individus dans 14 pays

5 à 9 ans après l'introduction de la vaccination, réduction des lésions pré-cancéreuses CIN2+

- jeunes filles 13-19 ans : - 51% (RR 0,49; IC95% 0,42-0,58)

- jeunes filles 20-24 ans : - 31% (RR 0,69; IC95% 0,57-0,84)

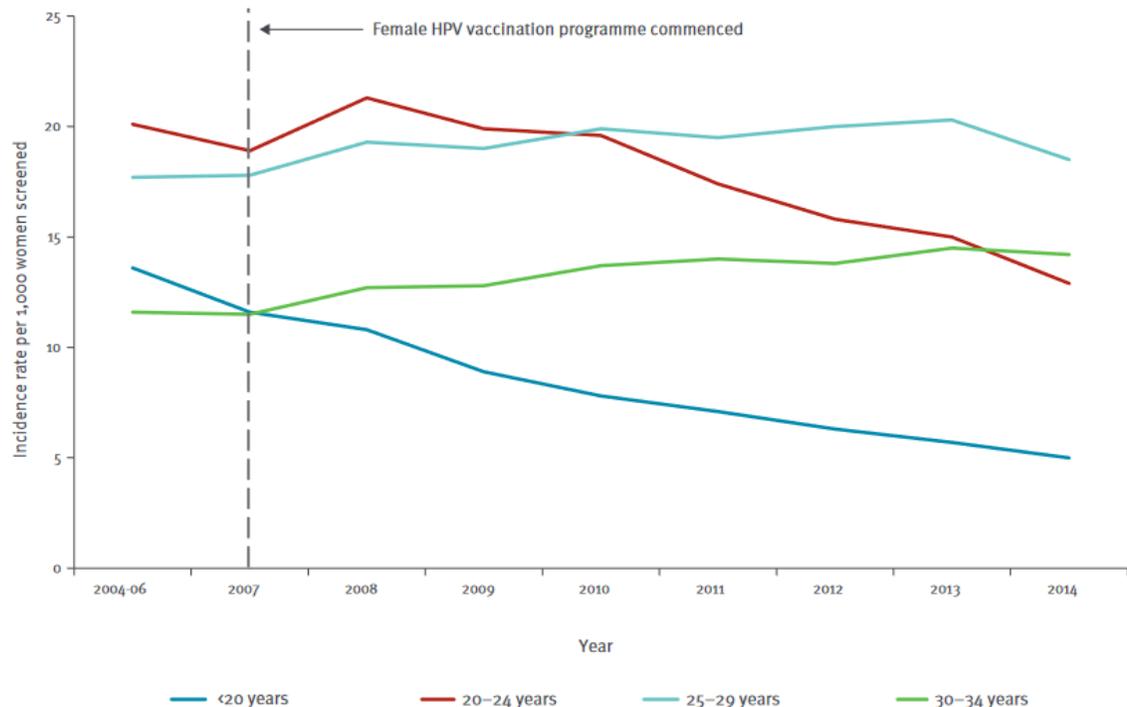
Efficacité sur les lésions précancéreuses (2)

The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia : what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent ?

Patel C. et al. *Euro Surveill.* 2018;23(41)

FIGURE

Trends in high-grade cervical abnormalities in women by age group before and after commencement of the female HPV vaccination programme, Australia, 2004–2014



Réduction de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus dans les classes d'âge les plus jeunes, concernées par le programme de vaccination HPV

Efficacité sur les cancers (1)

HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. Lei J. et al. *N Engl J Med* 2020;383:1340-8

Table 2. HPV Vaccination and Invasive Cervical Cancer.

HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Crude Incidence Rate per 100,000 Person-Yr (95% CI)	Age-Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)*
Unvaccinated	538	5.27 (4.84–5.73)	Reference	Reference
Vaccinated	19	0.73 (0.47–1.14)	0.51 (0.32–0.82)	0.37 (0.21–0.57)
Status according to age cutoff of 17 yr				
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02–0.39)	0.19 (0.05–0.75)	0.12 (0.00–0.34)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	3.02 (1.88–4.86)	0.64 (0.39–1.04)	0.47 (0.27–0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr				
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–5.73)	0.52 (0.29–0.94)	0.36 (0.18–0.61)
Vaccinated at age 20–30 yr	7	5.16 (2.46–10.83)	0.50 (0.24–1.06)	0.38 (0.12–0.72)

Registre suédois : suivi > 1,6 millions de jeunes filles/femmes âgées entre 10 et 30 ans entre 2006 et 2017

Réduction du risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes vaccinées vs les femmes non vaccinées :

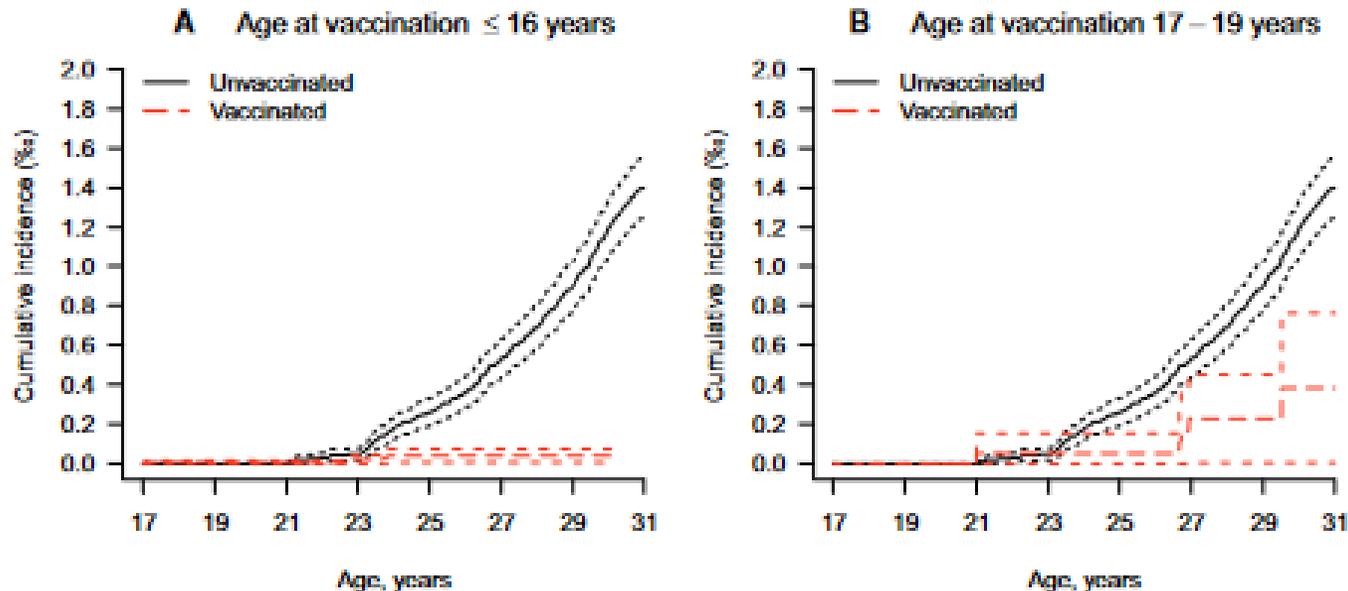
- **Si vaccination avant 17 ans : - 88%** (RR 0,12; IC95% 0,00-0,34)
- **Si vaccination entre 17 et 30 ans : - 53%** (RR 0,46; IC95% 0,27-0,75)

* The adjusted incidence rate ratios were adjusted for age as a spline term with 3 degrees of freedom, county of residence, calendar year, mother's country of birth, highest parental education level, highest annual household income level, previous diagnosis in mother of CIN3+, and previous diagnosis in mother of cancers other than cervical cancer. The 95% confidence intervals were bias-corrected percentile confidence intervals that were estimated with the use of bootstrapping with a resampling frequency of 2000 times.

Efficacité sur les cancers (2)

Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer

Kjaer S. et al. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2021) 113(10)



Cohorte danoise de 867 689 femmes âgées de 17 à 20 ans entre oct 2006 et déc 2019

Réduction du risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes vaccinées vs les femmes non vaccinées :

- **Si vaccination ≤ 16 ans : - 86%** (IRR 0,14 ; IC95% 0,04-0,53)
- **Si vaccination entre 17 et 19 ans : - 68%** (IRR 0,32; IC95% 0,08-1,28)

Efficacité sur les cancers (3)

The effects of the national HPV vaccination programme in England,UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence : a registred-bases observational study

Falcaro M. et al. *Lancet* 2021; 398: 2084–92

	Cervical cancer			CIN3		
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 1	Model 2	Model 3
Unvaccinated cohorts						
Cohort 1: invited from age 20-0years and no vaccine	0.99 (0.89-1.10)	1.00 (0.90-1.11)	0.99 (0.89-1.10)	0.97 (0.93-1.00)	0.98 (0.94-1.01)	0.97 (0.94-1.01)
Cohort 2: invited from age 20-0years or 25 years and no vaccine	1.08 (0.95-1.22)	1.09 (0.97-1.23)	1.08 (0.96-1.22)	1.02 (0.98-1.06)	1.03 (0.99-1.07)	1.03 (0.99-1.06)
Cohort 3: invited from age 25-0years and no vaccine	1.03 (0.93-1.15)	1.04 (0.94-1.16)	1.04 (0.93-1.15)	1.01 (0.97-1.04)	1.02 (0.98-1.05)	1.01 (0.98-1.05)
Cohort 4: invited from age 24-5 years and no vaccine (reference category)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Vaccinated cohorts						
Cohort 5: invited from age 24-5 years and offered vaccine in school years 12-13	0.67 (0.59-0.75)	0.66 (0.58-0.74)	0.66 (0.59-0.75)	0.61 (0.59-0.64)	0.61 (0.58-0.64)	0.61 (0.59-0.64)
Cohort 6: invited from age 24-5 years and offered vaccine in school years 10-11	0.39 (0.31-0.50)	0.37 (0.29-0.47)	0.38 (0.29-0.48)	0.26 (0.24-0.29)	0.24 (0.22-0.27)	0.25 (0.23-0.28)
Cohort 7: not invited before age 24-5 years and offered vaccine in school year 8	0.13 (0.06-0.27)	0.12 (0.06-0.26)	0.13 (0.06-0.28)	0.03 (0.02-0.04)	0.03 (0.02-0.04)	0.03 (0.02-0.04)

Data are IRR (95% CI). Model 1 adjusts for all main effects for age and cohort, age-by-cohort interactions, linear trend (drift), and dummy variables for the Jade Goody and seasonal effects. Model 2 contains all effects in model 1 plus adjustment for under-registration. Model 3 includes all effects in model 1 plus adjustment for the screening awareness campaign. The estimates are adjusted for the covariates included in the models, details in the methods. IRRs=incidence rate ratios. CIN=cervical intraepithelial neoplasia.

Table 3: Estimated IRRs and 95% CIs of either cervical cancer or CIN3 among the vaccinated and unvaccinated birth cohorts.

Cohorte anglaise, 13.7 millions d'années de suivi de femmes âgées de 20 ans à moins de 30 ans.

Réduction du taux de cancer du col de l'utérus dans les cohortes de femmes vaccinées (cervarix®) vs cohorte de femmes non vaccinées :

- Vaccination 12 – 13 ans : -87% (IC95% 72-94)
- Vaccination 14 – 16 ans : -62% (IC95% 52-71)
- Vaccination 16 – 18 ans : -34% (IC95% 25-41)

Efficacité sur les verrues ano-génitales

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes : updated systematic review and meta-analysis

Drolet M. et al. *Lancet* 2019 August 10; 394(10197): 497–509

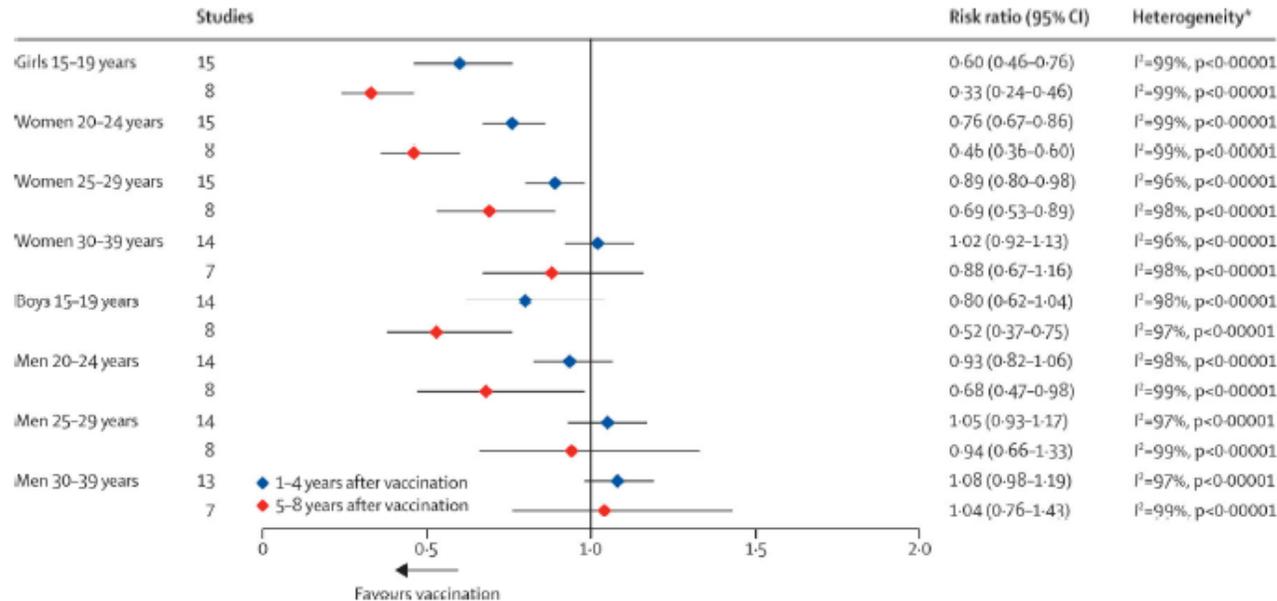


Figure 3: Changes in anogenital wart diagnoses between pre-vaccination and post-vaccination periods in countries using the quadrivalent vaccine

*p values are associated with the χ^2 statistic.

Données poolées de 60 millions d'individus dans 14 pays

5 à 8 ans après l'introduction de la vaccination, réduction des verrues ano-génitales

- jeunes filles 15-19 ans : - 67% (RR 0,33; IC95% 0,24-0,46)

- jeunes filles 20-24 ans : - 54% (RR 0,46; IC95% 0,36-0,60)

- jeunes filles 25-29 ans : - 31% (RR 0,69; IC95% 0,53-0,89)

- jeunes garçons 15-19 ans : - 48% (RR 0,52; IC95% 0,37-0,75)

- jeunes garçons 20-24 ans : - 32% (RR 0,68; IC95% 0,47-0,98)

Risques ? (1)

- **Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS - OMS), juin 2017**

Depuis l'homologation des vaccins anti-HPV, le GACVS n'a relevé aucun nouvel événement indésirable préoccupant en exploitant de nombreuses études de grande ampleur et de haute qualité. Les nouvelles données présentées à la réunion ont renforcé cette position.

Risques ? (2)

- **Etude CNAM/ANSM, 2015 : Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes?**

Cohorte de ≥ 2 millions jeunes filles

- Pas d'augmentation significative du risque de survenue de maladies auto-immunes
- Augmentation du risque de syndrome de guillain barré

Nombre de cas qui pourraient être imputables au vaccin anti-HPV est très faible : de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes filles vaccinées

- **Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases – a systematic review and meta-analyses.** Mouchet J. et al. *Pharmacol Res* 2018 Jun;132:108-118

=> pas d'association entre la vaccination anti-HPV et le risque de maladies démyélinisantes

Conclusion

- Après plusieurs années, le bénéfice de la vaccination se confirme pour prévenir les cancers
- A ce jour, pas d'émergence de nouveau génotype HPV oncogène
- Bonne tolérance

Merci pour votre attention