

VACCINS anti-HPV

J-J. Baldauf



ASSOCIATION POUR LA PRÉVENTION
DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

**Département de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital de Hautepierre , Strasbourg**

Association EVE



VACCINS ANTI-HPV

- **LA PATHOLOGIE : aspects épidémiologiques**
- **LE VIRUS**
- **VACCINS THERAPEUTIQUES**
- **VACCINS PROPHYLACTIQUES**
- **DEPISTAGE**

⇒ **QUELLE RECOMMANDATION ACTUELLEMENT**

Conséquences possibles de l'infection à papillomavirus



Néoplasie

Condylomatose



LA PREVENTION PAR UN VACCIN

Justifiée par la fréquence et la gravité des lésions

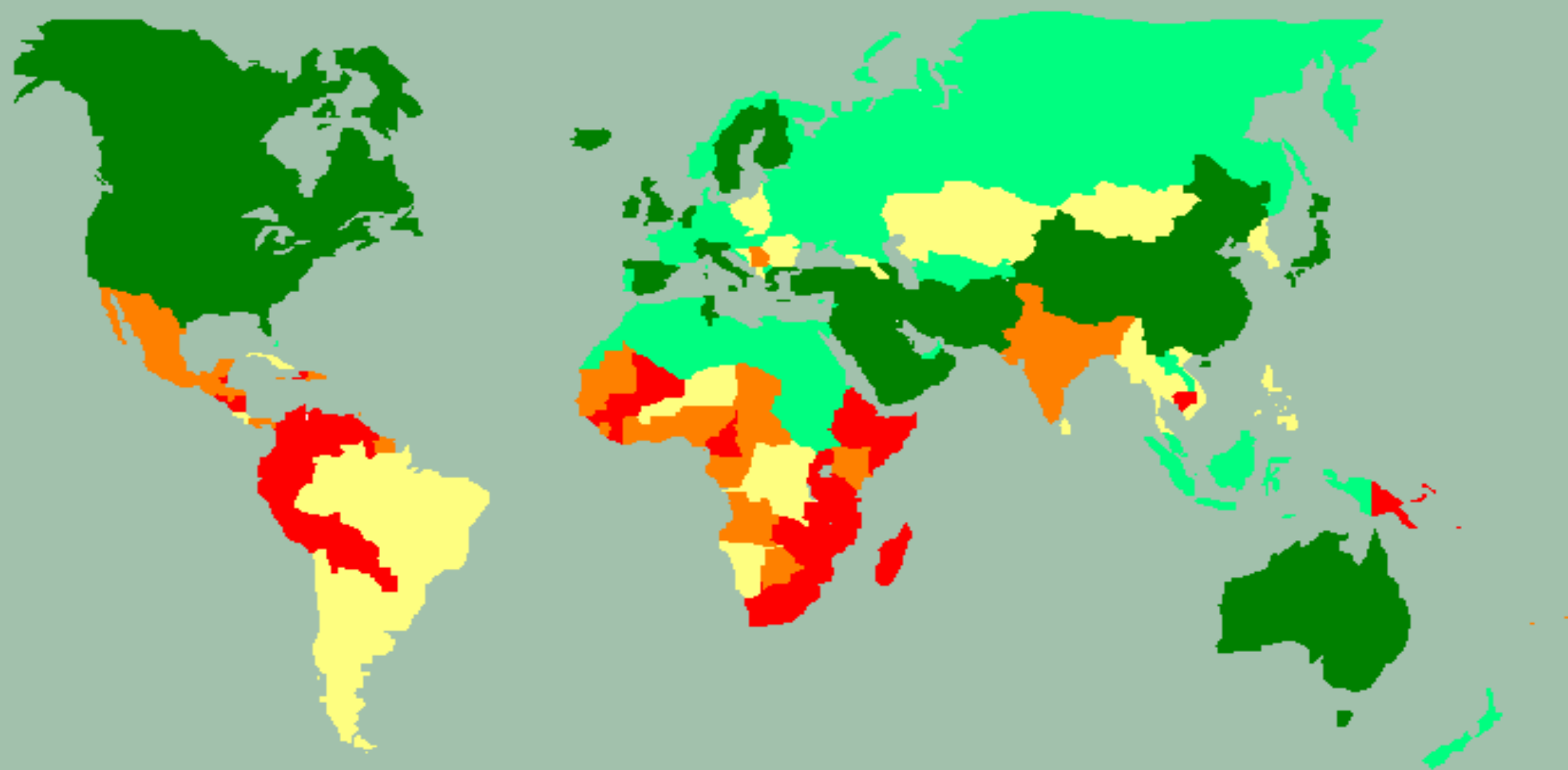
- **Cancer viro-induit le plus fréquent**

- » Dans le monde 471 000 nouveaux cas et 200 000 morts / an
- » En France 3500 nouveaux cas et 900 morts / an

- **Condylomes acuminés**

- » Prévalence : 1 % en France

Cervix uteri
Age-Standardized incidence rate per 100,000

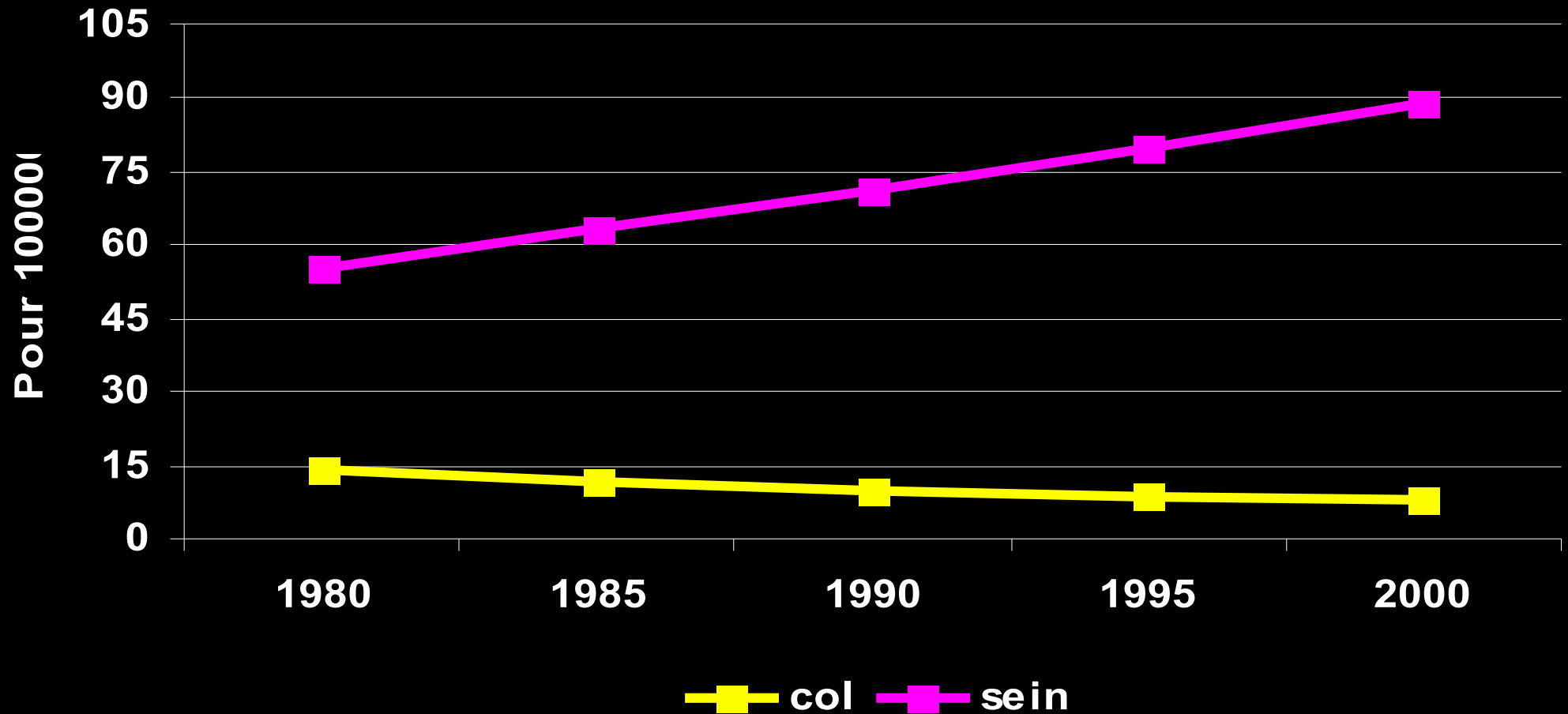


■ < 9.4 ■ < 16.8 ■ < 25.8 ■ < 33.4 ■ < 87.2

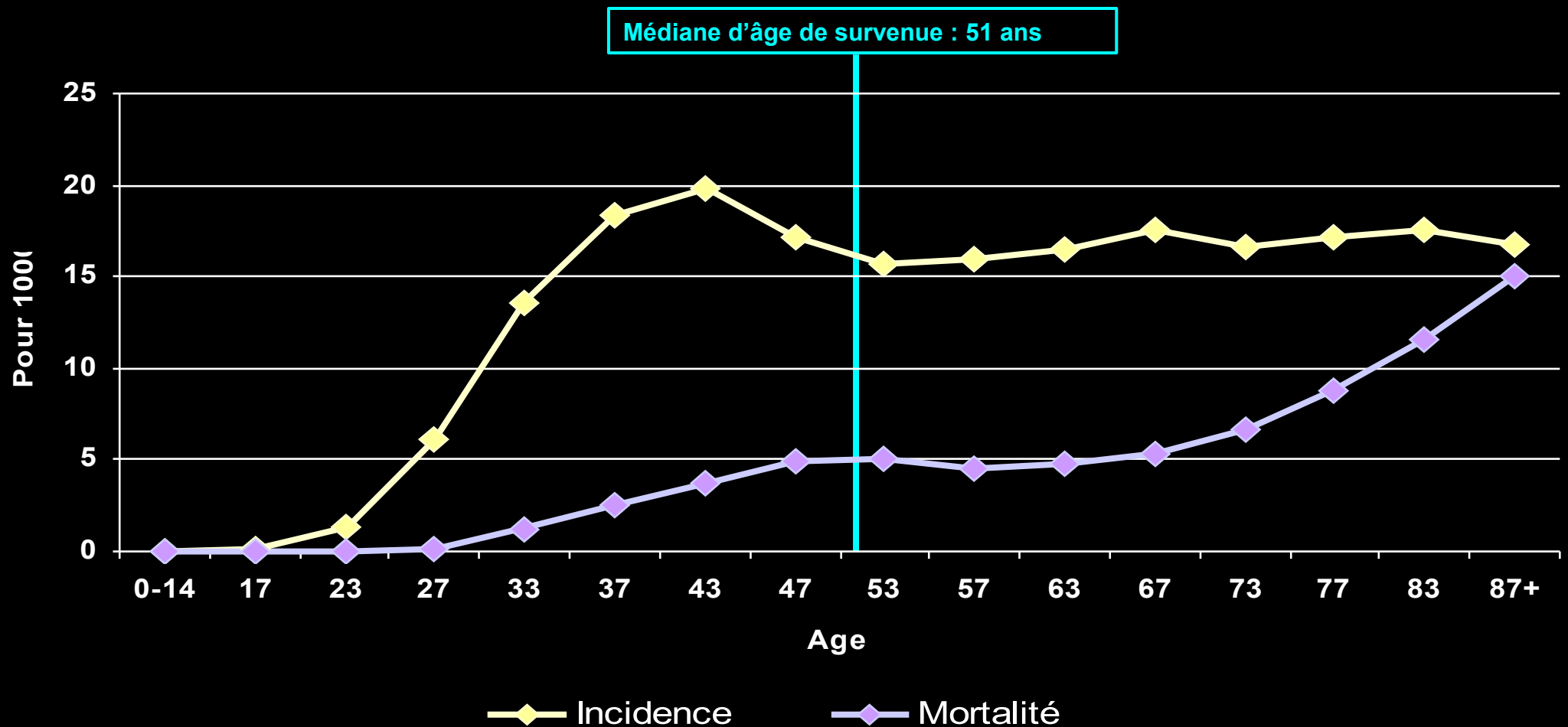
GLOBECAN 2002, IARC

ND/InVS -23/02/2006

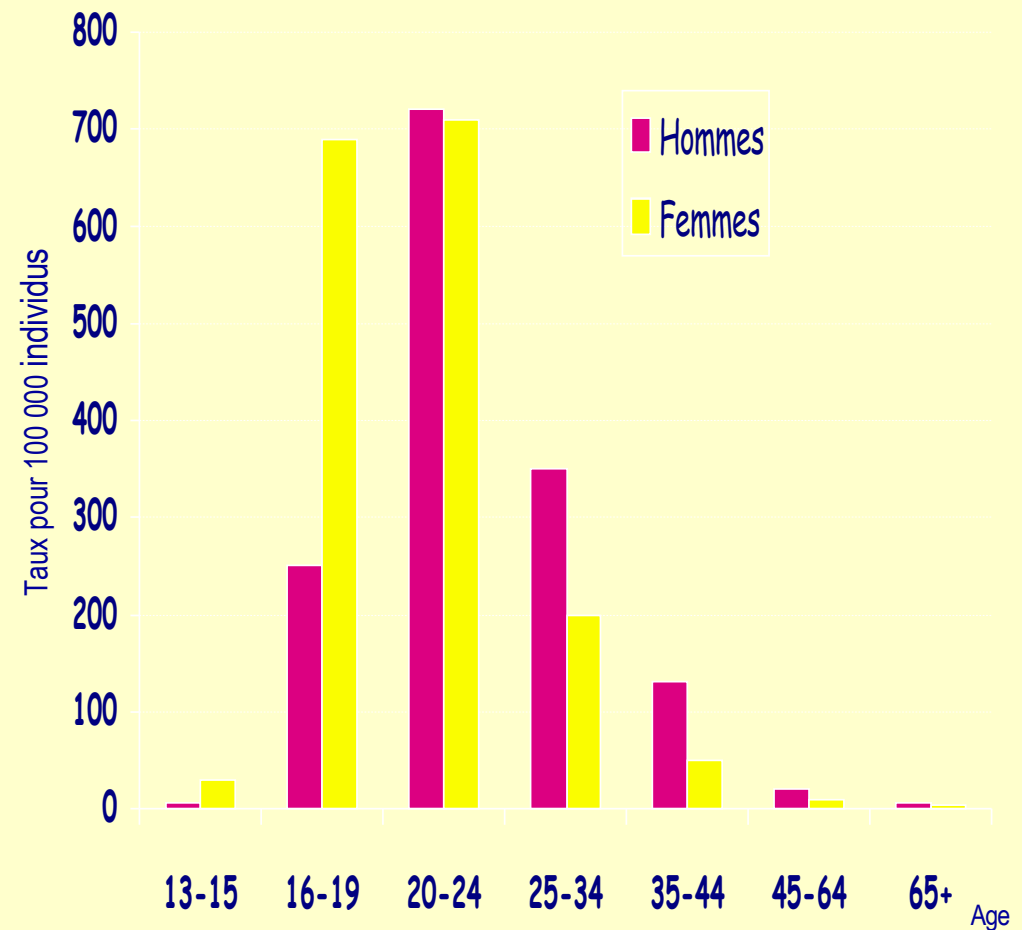
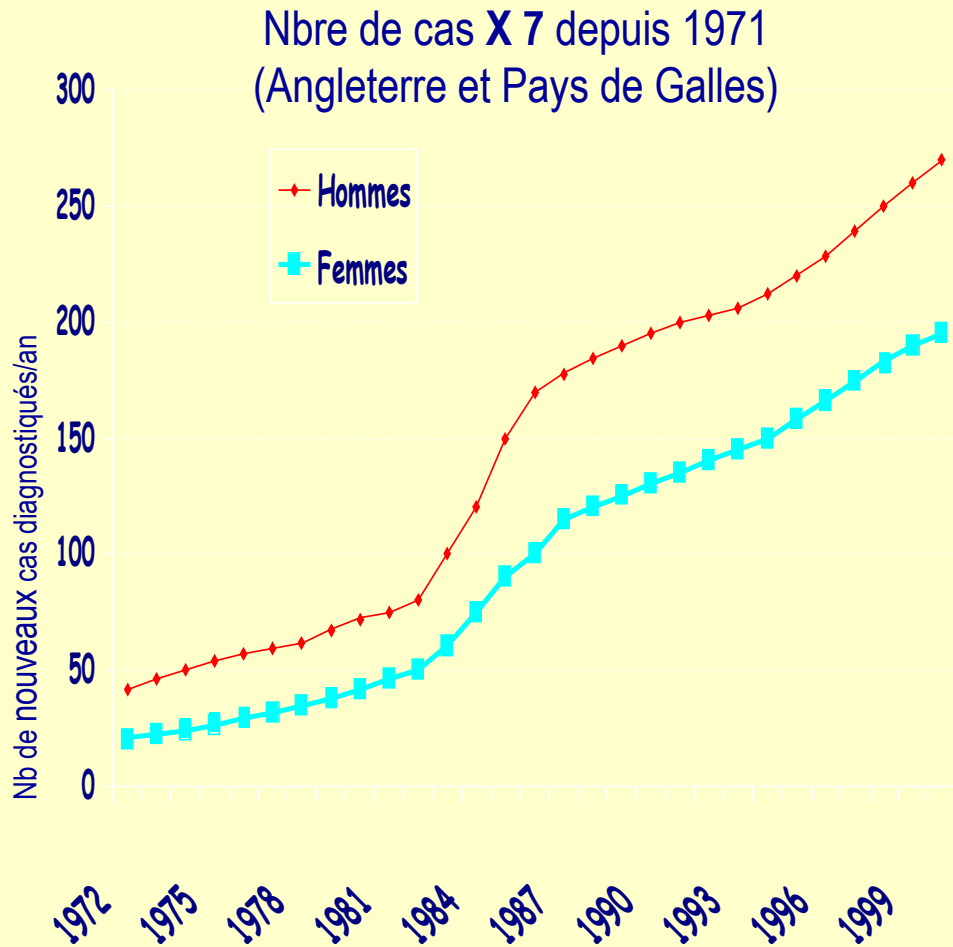
Incidence des cancers du col et du sein en FRANCE



Incidence et mortalité du cancer du col en fonction de l'âge en France en 2000



Condylomes : *un problème croissant*



Début de l'activité sexuelle

Condylomes acuminés

- Tumeurs viro induites (HPV 6 et 11)
 - Aucun symptôme (prurit ou saignement rare) mais des répercussions psychologiques non négligeables
 - Lésions souvent multifocales
 - Contagieuse
- **Difficiles à traiter :**
- traitement long, douloureux avec de nombreux échecs
 - récurrences fréquentes
 - longue période de contagiosité



L'INFECTION HPV DEBUTE PRECEOCEMENT

PREVALENCE REELLE INCONNUE EN FRANCE

- **15 %** des moins de 20 ans aux USA et à Amiens (Montez et al 1999, Boulanger et al. 2004)
- Incidence élevée entre 15 et 19 ans
 - » étudiantes à Birmingham (n = 1075) avec au départ Frottis normal et HPV négative. Incidence cumulative **d'infection HPV = 44% à 3 ans** (Woodman Lancet 2001; 357: 1831-6)
 - » étudiantes aux USA (n = 608) avec au départ Frottis normal et HPV négative. Incidence cumulative **d'infection HPV = 43% à 3 ans**

HPV = IST

- La 1^{ère} des IST virales dans le monde.
- primo-infection en règle inapparente et asymptomatique.
- Tout acte sexuel, ± pénétration, = risque infection par les HPV.
- Préservatifs = réduction du risque HPV sans l'annuler

Leur utilisation doit être recommandée.

...autres IST : HIV, chlamydiae, gono, syphilis...

- ➔ La mise en œuvre éventuelle d'une vaccination contre 4 types de HPV ne dispense pas de l'utilisation de préservatifs masculins ou féminins lors des rapports sexuels.

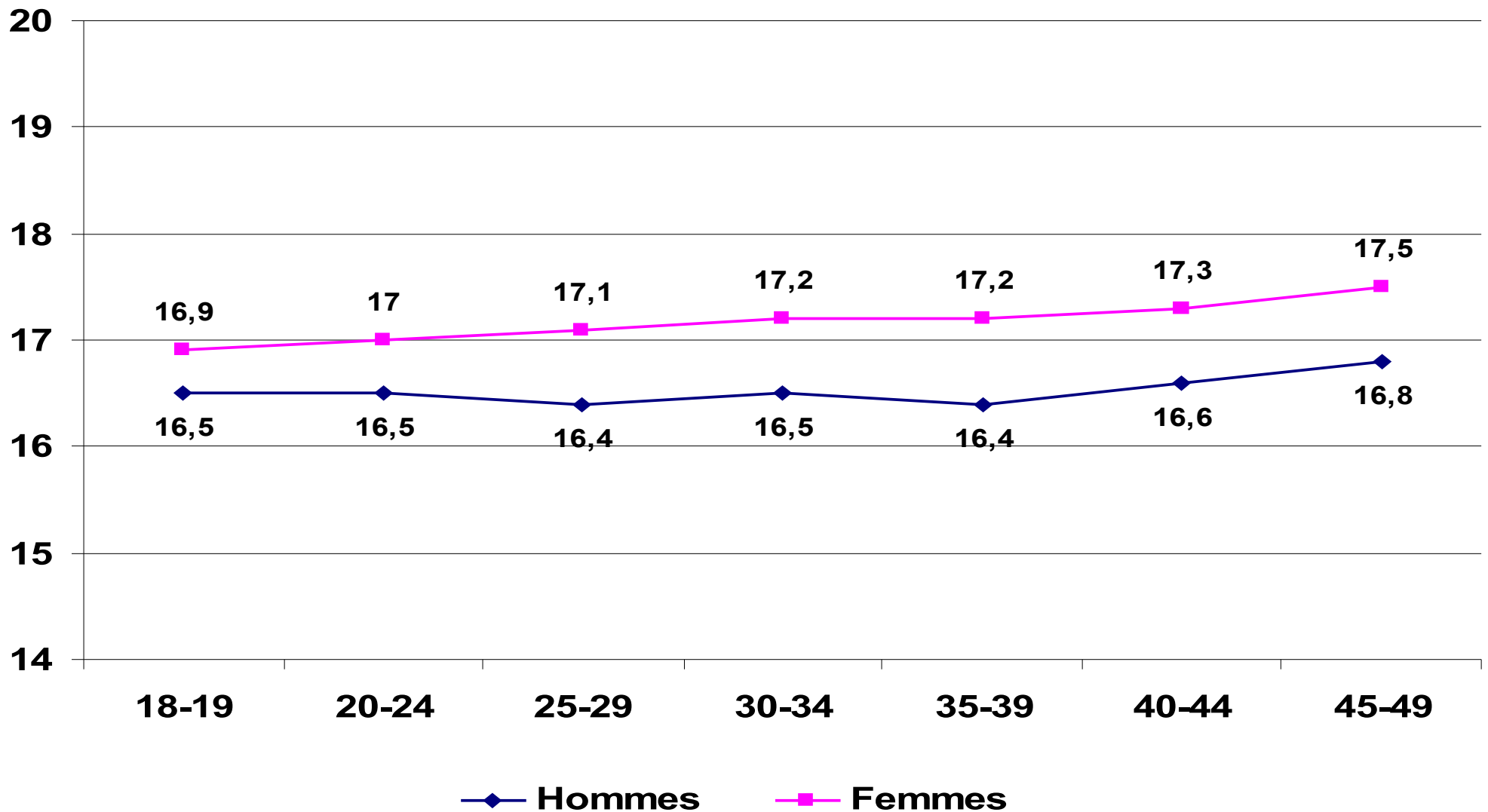
Enquêtes en population: baromètre santé INPES

- **âge médian** au premier rapport sexuel :
 - » 16,5 ans pour garçons,
 - » autour de 17 ans pour les filles

- **1^{er} rapport sexuel** :
- 1,6% des filles avant 14 ans
- 6,3% avant 15 ans
- 18,8% avant 16 ans

Stabilité de l'âge au premier rapport sexuel

Âge médian au 1er rapport sexuel selon l'âge en 2005, par sexe



SIGNIFICATION DE L'INFECTION HPV

"...la présence d'HPV est plus un marqueur d'activité sexuelle qu'un stigmate de lésion cervicale...."

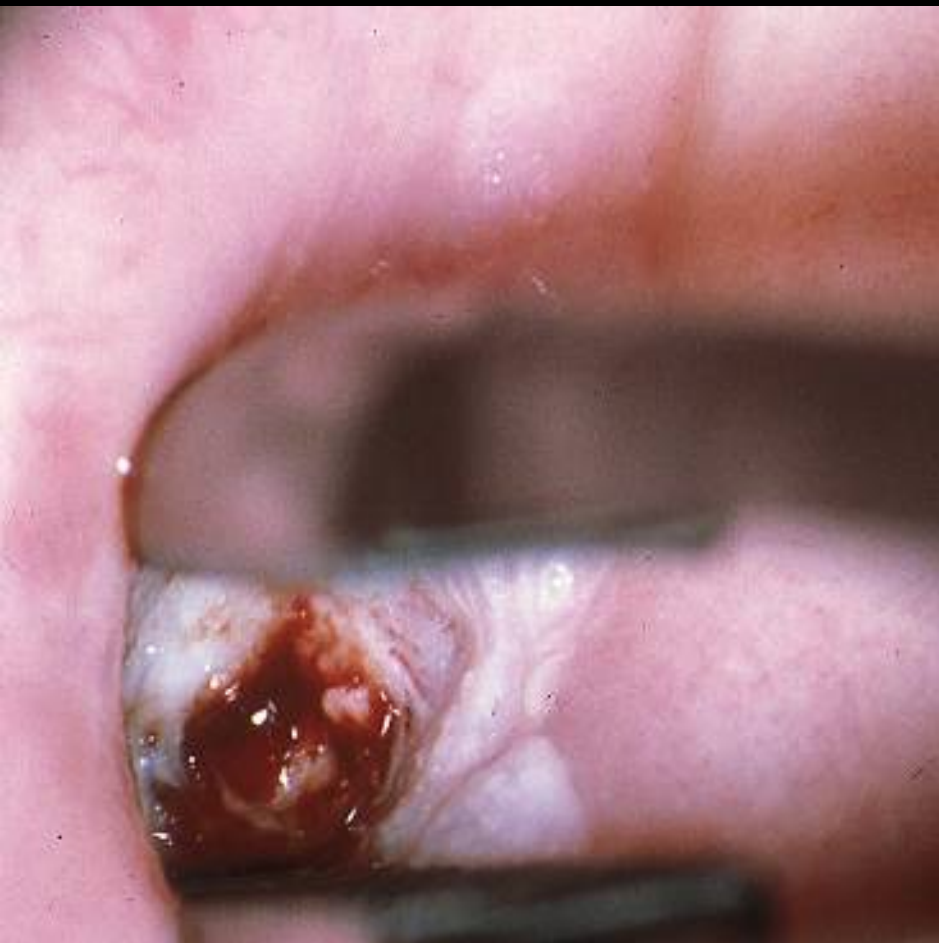
INFECTION HPV TRANSITOIRE

- La clearance virale est de **8 mois** en moyenne des anticorps peuvent être détectés après cette période (*Elfgren 2000*)

- Taux de disparition de l'infection HPV
 - 70 % à 12 mois (*Evander 95*)
 - 90 % à 24 mois (*Ho 98*)

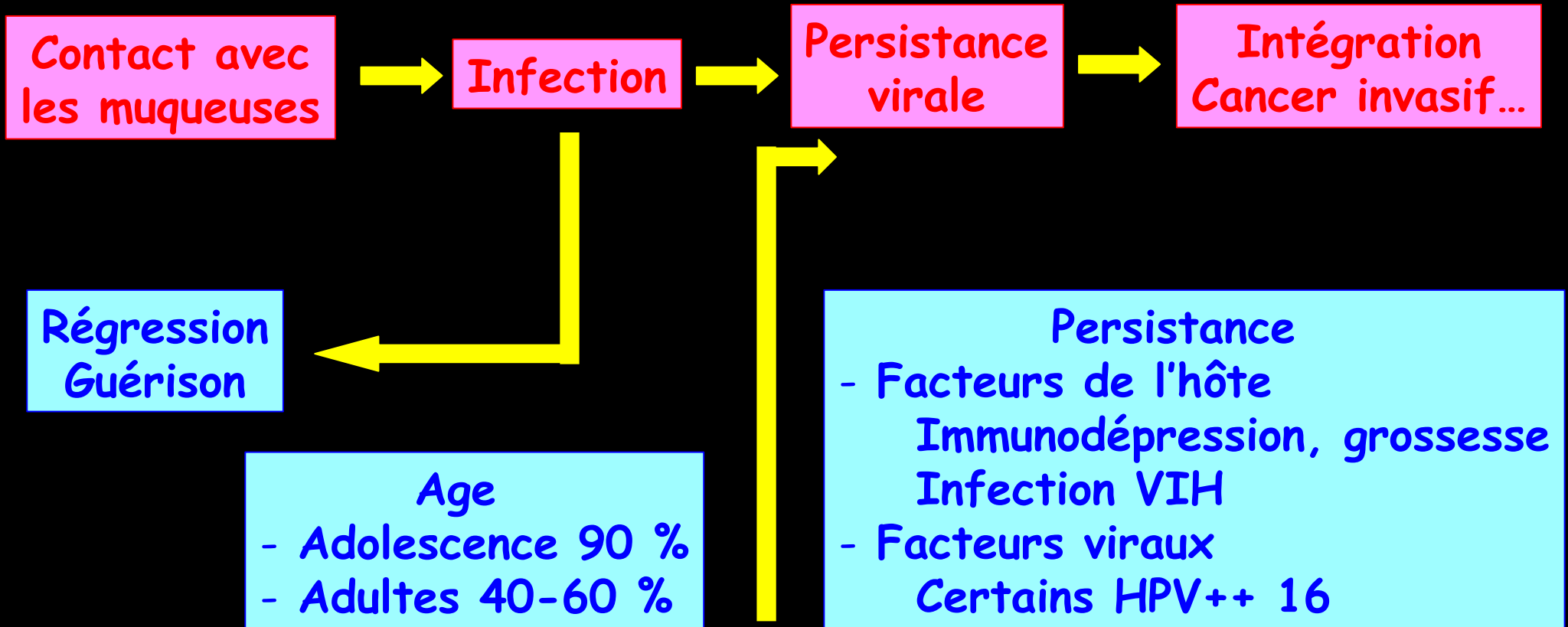
INFECTION HPV et NEOPLASIE

HPV NECESSAIRE mais pas SUFFISANT



- Uniquement **1% à 3%** des infections HPV oncogène pourraient évoluer vers un cancer (*Bosch 2002*)
- Le délai moyen entre CIN de haut grade et cancer est estimé à **10 ans** (*Gustafsson 89, Ortmarssen 91, Schneider 99, IARC 95*)
 - » pas d'argument en faveur d'un délai raccourci en cas d'infection HPV
 - » pas d'argument en faveur d'un délai raccourci chez les jeunes

FACTEURS INFLUENCANT L'EVOLUTION DES CIN



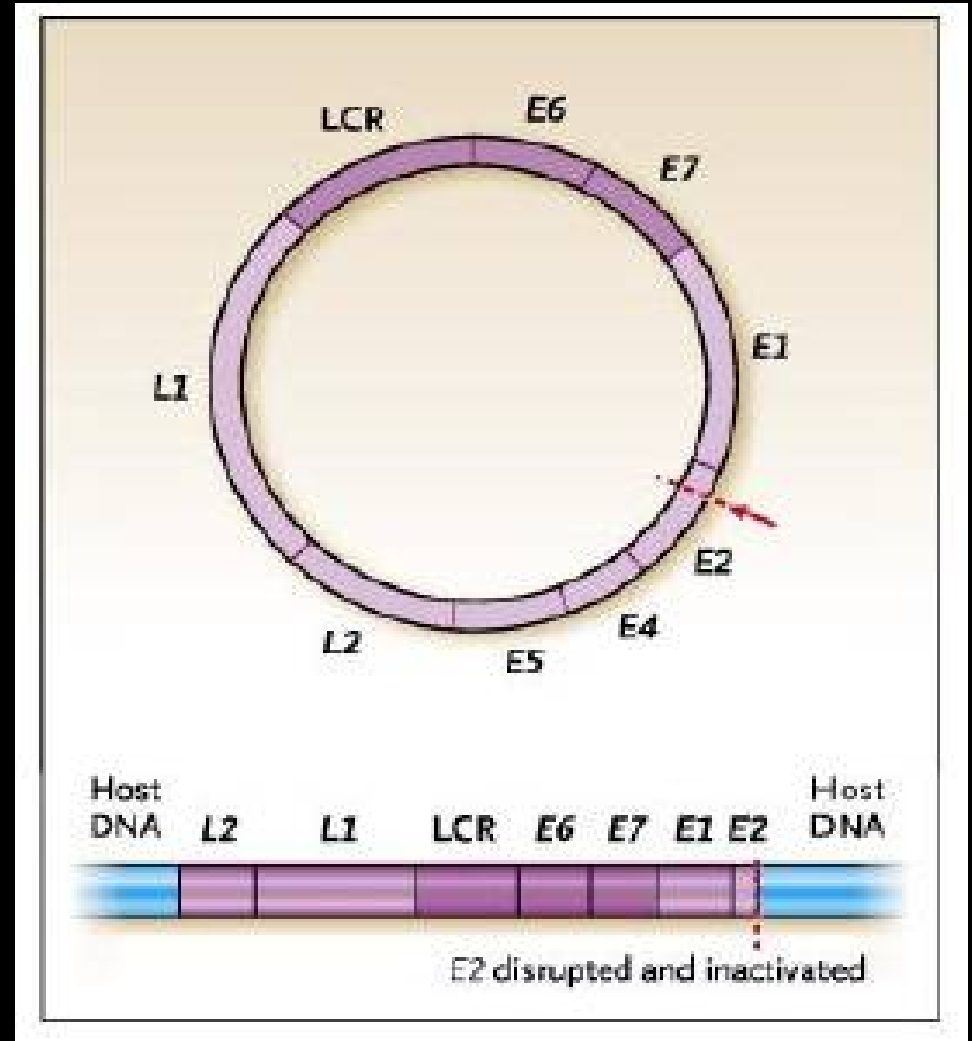
VACCINS ANTI-HPV

- **LA PATHOLOGIE : aspects épidémiologiques**
 - **LE VIRUS**
 - **VACCINS THERAPEUTIQUES**
 - **VACCINS PROPHYLACTIQUES**
 - **DEPISTAGE**
- ⇒ **QUELLE RECOMMANDATION
ACTUELLEMENT**

VIRUS A ADN DE PETITE TAILLE

FONCTION

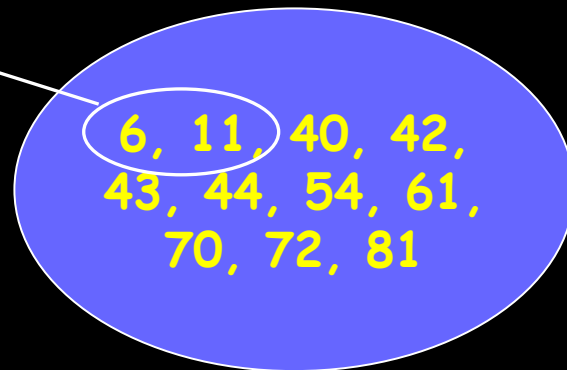
- L1. Protéine majeure capside
- L2. Protéine mineure capside
- E1. Réplication virale
- E2. Site d'intégration
- E3/4/5. Fonctions virales
- E6. Transformation (p53)
- E7. Transformation (Rb)
- LCR. Gènes régulateurs



Nombreux génotypes d'HPV à tropisme muqueux

HPV à bas risque oncogène

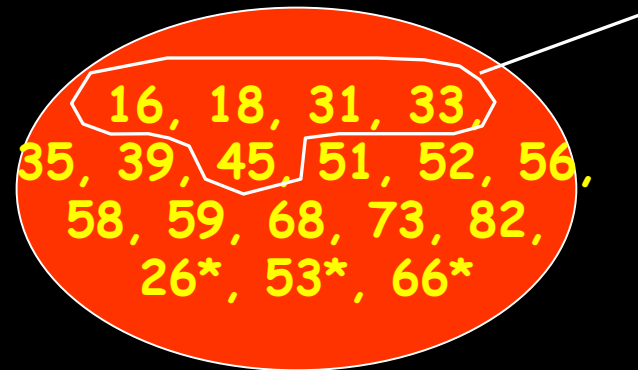
90%



Lésions type condylome

HPV à haut risque oncogène

83%



Evolution possible
vers CIN de haut grade
ou cancer

Les difficultés du développement de vaccins pour l'homme

- **Virus épithéliotrope**
- **Pas de culture virale** (impossible d'obtenir des virus atténués,)
- **La multiplicité et l'hétérogénéité des génotypes de HPV**
- **La spécificité de type et d'espèce pour la réponse immunitaire**
- **L'existence chez certaines personnes de facteurs immunologiques prédisposant**
- **La modification des systèmes de défense immunitaire en cas de cancers de stade avancé** (absence de molécules HLA de classe I permettant la présentation des antigènes viraux)

Stratégie vaccinale anti-HPV

**Vaccination
prophylactique**



**Empêcher
l'infection par
l'HPV**

**Vaccination
thérapeutique**



**Aider l'organisme à
éradiquer les
lésions**

VACCINS ANTI-HPV

- LA PATHOLOGIE : aspects épidémiologiques
- LE VIRUS
- VACCINS THERAPEUTIQUES
- VACCINS PROPHYLACTIQUES
- DEPISTAGE

⇒ QUELLE RECOMMANDATION ACTUELLEMENT

VACCINS THERAPEUTIQUES

- Ils s'adressent aux patientes avec des lésions néoplasiques in situ ou invasives
- But: induire des lymphocytes T cyto-toxiques contre les oncoprotéines virales E6 et E7 des HPV (réponse de type cellulaire)
 - ⇒ éliminer les cellules infectées
 - ⇒ donc s'opposer à la progression des lésions préneoplasiques et des cancers invasifs.

VACCINS THERAPEUTIQUES

Différents modèles immunogènes à l'étude

- **Peptides viraux**
- **Protéine de fusion**
- **Cellules de Langerhans sensibilisés (présentatrice de l'Ag)**
 - » **Voie d'avenir prometteuse**
- **Chimère (formée d'une protéine de fusion codée par L1 – E7)**
- **Préparation d'ADN plasmidique**
- **Virus recombinant (intégration gènes E6/E7 de HPV 16/18 modifié = incapable de se lier aux tumoro-suppresseurs)**
 - » **Virus de la vaccine, Adenovirus, Alphavirus (ARN)**

VACCINS THERAPEUTIQUES

Résultats cliniques en cas de cancer

TYPE	années	immunogénicité	résultat clinique	
			RP	RC
V Vaccine	1996	1 / 8	ND	ND
PEPTIDE	1998	9 / 17	0	0
PEPTIDE	1999	-	2 / 17	0
V Vaccine	2002	4 / 29	ND	ND
C LANGERHANS	2003	3 / 11	0	0

Cancers avancés = capacités immunitaires faibles

⇒ Adjuvants nécessaires

VACCINS THERAPEUTIQUES

Résultats cliniques en cas de CIN

TYPE	années	immunogénicité	résultat clinique	
			RP	RC
ADN encapsulé	2003	+++	ND	5 / 15
Prot E6-E7-IMX	2003	Ac + LymCT	HPV ↘	0
PEPTIDE	1995	10 / 16	6 / 18	3 / 18
Prot PD-E7	2004	Ac + 7 / 7	ND	ND
ADN encapsulé	2004	+++	43 %	0

VACCINS THERAPEUTIQUES

Garcia F et al. Obstet-Gynecol 2004 ; 103 : 317 - 26

étude multicentrique, double aveugle, randomisation contre placebo (2/1)

- Vaccin : ADN encapsulé codant pour E6/E7 de l'HPV 16/18
- Population : CIN2/3 confirmée par biopsie
- Protocole : trois injections IM à 3 sem d 'intervalle.
- Conisation après 6 mois (n = 127 avec relecture centralisée)



	vacciné n = 86	témoin n = 41	p
guérison	43 %	27 %	0.12
< 25 ans	70 %	23 %	0.007

VACCINS THERAPEUTIQUES

Bory JP et al. Eurogin 2006

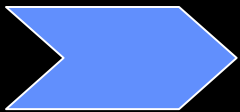
étude multicentrique, double aveugle (Phase 2 ,Transgène)

- Vaccin recombinant du virus de la vaccine codant pour **E6/E7 de l'HPV 16**
- Population : **CIN2/3 confirmée par biopsie**
- Protocole : trois injections IM à **3 sem d 'intervalle.**
- Surveillance 6 mois (**conisation si persistance**)

Patientes vaccinées et surveillées n = 11

Guérison histologique et virologique 7 (64%)

Régression histologique 1 (9 %)



VACCINS ANTI-HPV

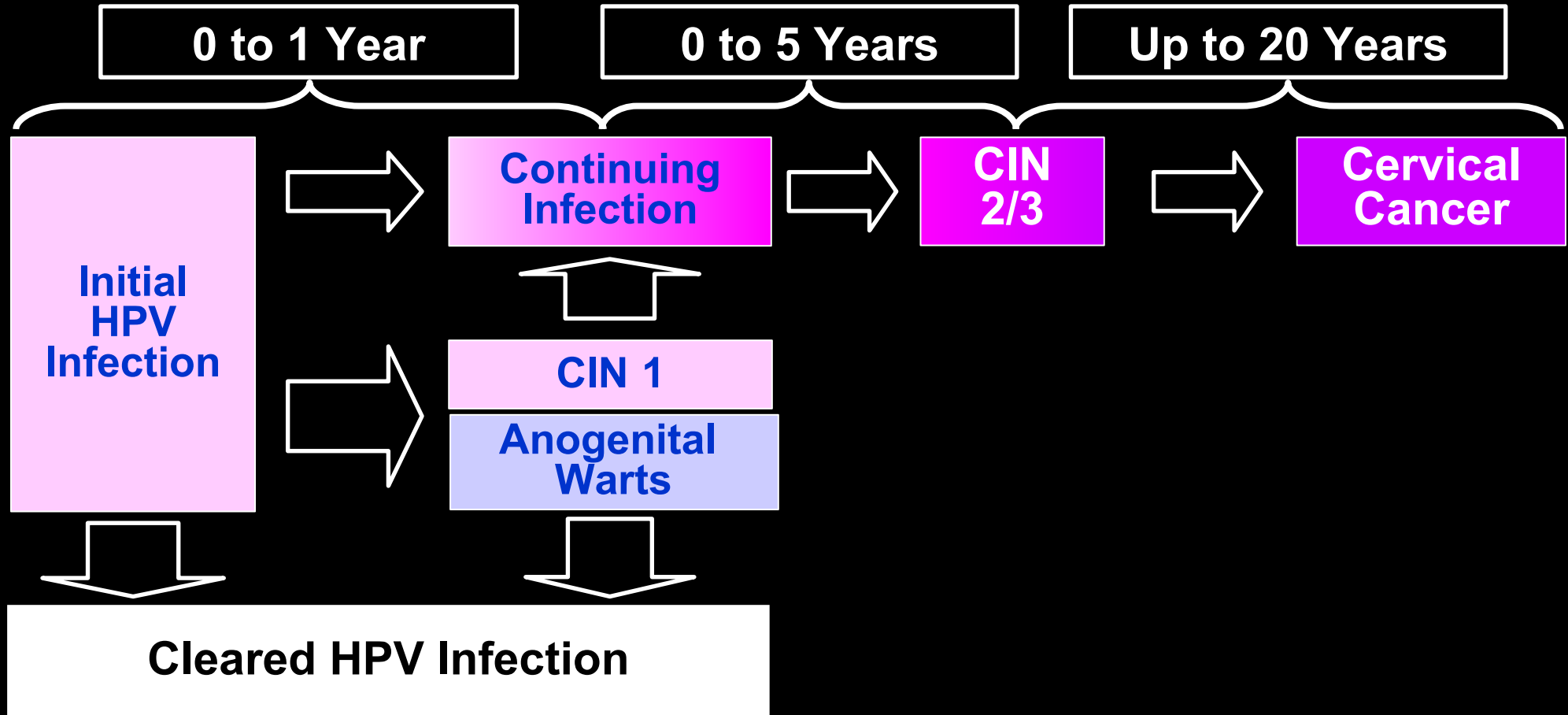
- **LA PATHOLOGIE : aspects épidémiologiques**
- **LE VIRUS**
- **VACCINS THERAPEUTIQUES**
- **VACCINS PROPHYLACTIQUES**
- **DEPISTAGE**

⇒ **QUELLE RECOMMANDATION ACTUELLEMENT**

VACCINS ANTI-HPV

- **VACCINS PROPHYLACTIQUES**
 - » **PREMIERS RESULTATS**
 - » **SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES**
 - » **DEVELOPPEMENTS FUTURES**
 - » **QUESTIONS NON RESOLUES**

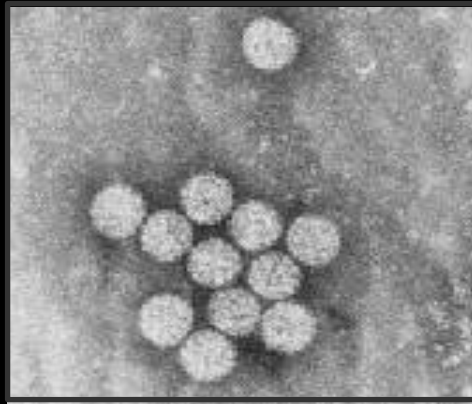
Le choix des critères d'efficacité dépend de la durée d'observation



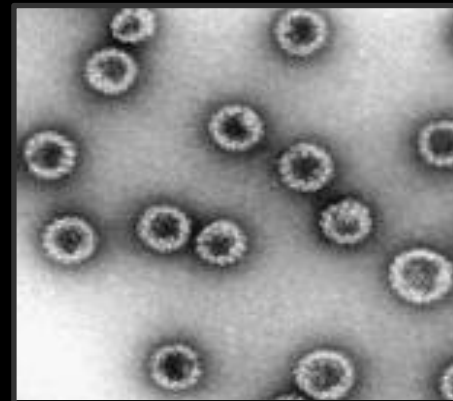
CIN : cervical intraepithelial neoplasia

Virus et pseudo-capsides virales (VLPs)

La morphologie, la taille et la conformation des épitopes des VLPs sont similaires à celles des virus.



Virus



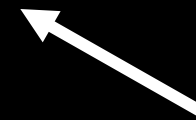
Pseudo-particules (VLPs)



Gardasil[®]

SPMSD

6, 11, 16, 18



Cervarix[®]

GSK

16, 18

Anticorps anti L1 (protéine de capside) **neutralisants** spécifiques **de type**

VACCINS PROPHYLACTIQUES

Koutsky LA, et al. N Engl J Med. 2002 Nov 21;347(21):1645-51.

étude en double aveugle, randomisation contre placebo

- Vaccin : pseudo-particules virales codées par **L1 de l'HPV 16**
- Protocole : trois injections de 0,5 ml à **0, 2 et 6 mois.**
- Surveillance au 7ème, 12ème puis tous les 6 mois jusqu'au 48ème mois (examen clinique, un frottis en couches minces , DNA viral par PCR et dosage des anticorps anti HPV par radioimmunologie.

La surveillance post-vaccination : **17,4 mois en moy.**

VACCINS PROPHYLACTIQUES

	Vaccination n = 768	Placebo n = 765	Remarques
Immunoconversion	99,7%		Taux = 1510 mU/l
Efficacité clinique			
Inf. HPV	6	68	91,2 % (IC : 80 à 97 %)
Inf. HPV persistante	0	41	100 % (IC : 90 à 100 %) p < 0,001
CIN – hpv16	0	9	
CINhg – hpv16	0	4	
CIN – autres hpv	22	22	

VACCINS PROPHYLACTIQUES

Harper DM, et al. lancet. 2004 ;364 : 1757-65.

étude multicentrique, randomisation contre placebo

- **Vaccin: VLP codées par L1 de l'HPV 16/18 avec adjuvant**
- **Protocole : trois injections de 0,5 ml à 0, 1 et 6 mois.**
- **Surveillance à 18 et 27 mois de 1113 patientes (examen clinique, un frottis en couches minces , DNA viral par PCR sur auto-prélèvement et dosage des anticorps anti HPV par radioimmunologie).**
- **Bonne tolérance (94 % réactions locales, rares céphalées et fatigue)**

VACCINS PROPHYLACTIQUES

	Vaccination n = 366	Placebo n = 355	Efficacité
Immunoconversion	100% à 18 mois		Taux 80 à 100 X
Efficacité clinique			
Inf. HPV 16/18	12	41	73 % (p < à 0,001)
Inf. HPV 16/18 persistante	0	16	100 % (p < à 0,001)
CIN – hpv 16/18 (frottis)	2	27	93 % (p < à 0,001)
CIN – hpv 16/18 (histo)	1*	6	
*hpv 18 associé à HPV 51 et HPV 56			

VACCINS PROPHYLACTIQUES

résultats à long terme (moy. : 47 mois, intention de traiter)

	Vaccination n = 352	Placebo n = 313	Efficacité
Immunoconversion	98% à 47 mois		
Efficacité clinique			
Inf. HPV 16/18	2	31	94 % (p < à 0,001)
Inf. HPV 16/18 persistante	1	19	95 % (p < à 0,001)
Anomalies cyto – hpv 16/18	2	44	96 % (p < à 0,001)
Anomalies cyto – tout HPV	90	138	40 % (p = 0,002)
SIL HG – tout HPV	3	11	73 % (p = 0,3)

VACCINS PROPHYLACTIQUES

une annonce dans la grande presse.

étude multicentrique, randomisation contre placebo

Phase III chez >25 000 sujets ; 34 pays ; > 150 centres

- Vaccin: VLP quadrivalent 6, 11, 16, 18
- Protocole : trois injections de 0,5 ml à 0, 1 et 6 mois.
- CIN2&3 associées aux HPV 6, 11, 16, 18 (surveillance 2 ans)

Endpoint	GARDASIL™ Cases			Placebo Cases			Vaccine Efficacy	Confidence Interval
	n	Cases	Rate	n	Cases	Rate		
Overall	5301	0	0	5258	21	0.3	100%	76%,100%

Efficacy Results - Extension (through 5 y.) Modified-Intention-to-treat population

HPV 6, 11, 16 or 18-related	GARDASIL® (N = 276)		Placebo (N = 275)		Efficacy	95% CI
	n	Cases	n	Cases		
Persistent Infection	256	4*	254	58	94%	(83, 98)
Disease	266	0	263	10	100%	(55, 100)
CIN	258	0	256	7	100%	(31, 100)
vulvar/vaginal lesions or genital warts	265	0	261	4	100%	(<0, 100)

* HPV 18 DNA (months 12 and 18 only), HPV 16 DNA (m. 7, 12 and 18 ; at month 2 last visit ; and at month 36 last visit)

No disease (cervical, vulvar, vaginal or warts) observed in GARDASIL® recipients

VACCINS ANTI-HPV

- **VACCINS PROPHYLACTIQUES**

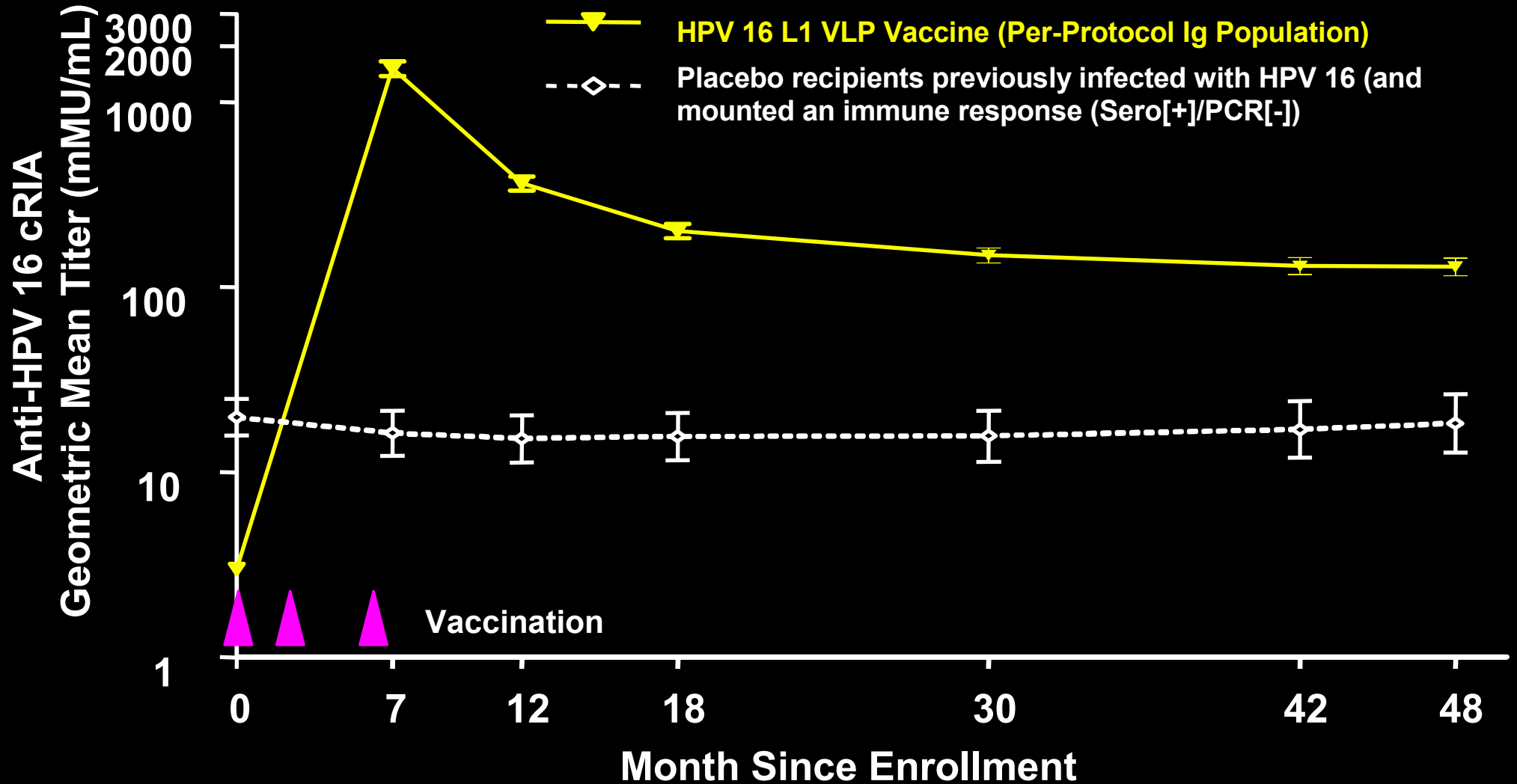
- » **PREMIERS RESULTATS**

- » **SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES**

- » **DEVELOPPEMENTS FUTURES**

- » **QUESTIONS NON RESOLUES**

Réponse immune (AC anti HPV) supérieure à celle obtenue après infection naturelle



L'IMMUNOGENICITE DU VACCIN

- Stabilité des titres en anticorps jusqu'à 60 mois chez des jeunes femmes. (persistance à plus long terme ?)
- Existe-t'il une protection croisée contre d'autres génotypes d'HPV n'entrant pas dans la composition du vaccin ?
- Existe-t'il une interférence avec d'autres vaccins (autres que le vaccin hépatite B) administrés concomitamment ?

L'EFFICACITÉ DU VACCIN Gardasil®

17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans

- **prévention de 100% CIN2/3** et des adénocarcinomes *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 (**population per protocol** âgée de 16 à 26 ans, ayant reçu les 3 doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectée à l'inclusion par les types d'HPV inclus dans le vaccin, avant la 1ère dose et jusqu'à un mois après la 3ème dose).
- **prévention de 99% des condylomes** et des lésions vulvaires de haut grade liés aux HPV 6, 11, 16 et 18.
- dans la **population « générale »** qui inclut des sujets qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1ère injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre (39%) contre les CIN2/3 ou adénocarcinomes *in situ* associés aux infections par les HPV 16 et 18.

LA TOLÉRANCE DU VACCIN

- Le profil de sécurité d'emploi de Gardasil® a été évalué sur 11 750 sujets âgés de 9 à 26 ans.
- Tolérance globale satisfaisante avec une prédominance de réactions au site d'injection et de réactions fébriles transitoires.
- Ces effectifs sont insuffisants pour permettre de détecter des effets indésirables rares.

SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES

- **Fortement immunogènes même en l'absence d'adjuvant** (induisent une production d'anticorps neutralisant supérieurs d'environ 10 à 15 fois à ceux obtenus après infection spontanée)
- **Bonne efficacité clinique** (pendant 60 mois)
- **Bonne tolérance** (cohortes faibles)
- **Onéreux : 3x 145€**

Le vaccin idéal pour l'avenir

- *bon marché à la fabrication et à la distribution*
- *protéger contre tous les HPV de haut risques*
- *efficace après une seule vaccination*
- *avoir une action prophylactique et thérapeutique*

Aucun des vaccins actuellement disponible ou en développement ne répond à tout ces critères, mais plusieurs candidats apportent des solutions à certains de ces points.

VACCINS ANTI-HPV

- **VACCINS PROPHYLACTIQUES**
 - » PREMIERS RESULTATS
 - » SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES
 - » **DEVELOPPEMENTS FUTURES**
 - » QUESTIONS NON RESOLUES

VACCINS PROPHYLACTIQUES

les approches en cours d'évaluation

- **Adjonction à ces pseudo-virions (codés par L1 ou L2) d'un segment du gène E7** (Muller et al. *Virology* 1997;234:93-111)
 - » induction d'AC neutralisants et de lympho T dirigés contre L1 et E7
 - » également actif contre des cellules basales infectées qui n'expriment pas les AG de capsides
- **Utilisation de protéine codée par L2** (Roden et al. *Virology* 2000 ; 270 : 254-7)
 - » induction d'AC neutralisants pour plusieurs types d'HPV
 - » vaccin polyvalent plus économique ??? (si l'efficacité clinique est prouvée)

VACCINS PROPHYLACTIQUES

les approches en cours d'évaluation

- **Utilisation de capsomères : pentamères de L1 synthétisés par des bactéries** (Yuan et al. J Virol 2001 ; 75 : 7848-53)
 - » induction d 'AC neutralisants, efficace chez l'animal
 - » vaccin plus économique que pseudo-virions (VLP)
 - » Il reste à démontrer l'efficacité chez l'homme

- **Vaccination par inhalation nasale** (Kawana et al. Vaccine 2003 ; 21 : 4256-60)
 - » production d 'AC neutralisants contre L2 HPV16 chez l'homme
 - » vaccin plus simple à utiliser
 - » Il reste à démontrer l'efficacité contre l'infection

VACCINS ANTI-HPV

- **VACCINS PROPHYLACTIQUES**
 - » PREMIERS RESULTATS
 - » SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES
 - » DEVELOPPEMENTS FUTURES
 - » **QUESTIONS NON RESOLUES**
 - Vaccin
 - Emploi du vaccin et compliance

VACCINS PROPHYLACTIQUES

des questions encore sans réponse

- **Quelle stratégie vaccinale ?**

- » Âge de la première vaccination
- » Périodicité des rappels (le taux d'AC protecteurs reste à déterminer)
- » Vaccination des hommes

- **Quels types d'HPV ?**

- » HPV 16 40 à 58 % des cancers
- » HPV 16,18, 31, 35, 45 84 % des cancers
- » HPV (8 types) 95 % des cancers tolérance et efficacité ???

- **Quelles conséquences de la vaccination ?**

- » Sélection de types ou de variants
- » Répercussion sur la sexualité
- » Répercussion sur le dépistage (couverture, délai)

- **Compliance à la vaccination ?**

A QUEL AGE VACCINER ?

Réduction du cancer du col attendue du vaccin 16/18 selon la tranche d'âge ciblée

COHORTE	% DE REDUCTION CALCULE SUR LA VIE
Programme complet ♀ 12 ans	64 %
Première cohorte ♀ 12 ans*	46 %
Femmes 24 ans vaccinées	35 %
Femmes 30 ans	17 %

* Efficacité moindre car circulation des HPV dans la population ; « pool » non réduit par faiblesse de la couverture globale. D'après Taira et al. Emerg Inf. Dis 2004, 10 : 1915-23

Et les hommes dans tout cela ?

Rapport : Coût / efficacité

- Vaccination des filles à 12 ans contre HPV 16/18
 - » réduction du cancer = 62%
 - » coût 14 583 \$ par année de vie sauvée
- Vaccination des filles et des garçons
 - » réduction du cancer = 64% (+ 2%)
 - » coût 442 039 \$ par année de vie sauvée (x 30)

Problèmes stratégiques liés au sexe

« La limitation de la vaccination aux seules femmes en âge reproductif a suscité d'emblée doutes et interrogations. La vaccination d'habitude s'adresse indifféremment aux deux sexes et elle n'est pas corrélée à l'activité sexuelle et reproductive ... »

■ Problème de perception et de responsabilité

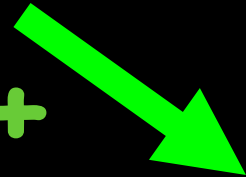
- Condylomes IST touchant les 2 sexes (fréquents)
- Cancers péniens, et anaux chez l'homme avec les mêmes génotypes (rares)



Les facteurs qui influenceront le taux de couverture de la vaccination

Facteurs incitateurs

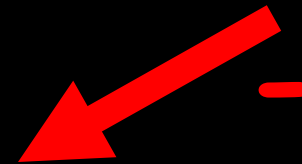
+



PARTICIPATION

Facteurs limitant

-



Bonne efficacité

Bonne tolérance

Délai vaccination-bénéfice attendu

Doute concernant l'innocuité

Coût

La protection vaccinale dépendra principalement du taux de couverture

En dehors d'une enquête menée par la firme, aucune donnée française sur l'avis des parents d'enfants jeunes et des jeunes filles majeures sur l'acceptabilité.

- **60 à 75 % des parents bien informés se déclarent prêts à faire vacciner leurs filles** (Zimet GD Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18 : s23-8.; Dempsey AF Pediatrics 2006; 117 : 1486-93)
 - » passe de 55 % pour les 8 – 12 ans à 72% pour les adolescents
 - » n'augmente pas significativement après remise d'un document d'information
- **Les premières cohortes participeront moins bien**
- **Grande demande d'information supplémentaire**

Compliance

- Actuellement, le scénario de vaccination demande à administrer 3 injections IM **0-2-6 mois**
- La compliance diminue avec le nombre d'injections
Étude aux USA 1° inj. 100 %, 2° inj. 96,4 %, 3° inj. 93,4 %;
.....et pour les rappels ?

De l'efficacité à la protection réelle

Les vaccins
sont quasi 100 % efficaces
contre les génotypes ciblés

néanmoins

La protection réelle
dépend de nombreux facteurs
dont les génotypes « couverts »,
l'âge de vaccination,
la participation

VACCINS ANTI-HPV

- LA PATHOLOGIE : aspects épidémiologiques
- LE VIRUS
- VACCINS THERAPEUTIQUES
- VACCINS PROPHYLACTIQUES
- DEPISTAGE

⇒ QUELLE RECOMMANDATION ACTUELLEMENT

Un calcul simple

- Avec un taux de couverture de 70%
- et une protection individuelle de 70 % ...
- la probabilité de lésions précancéreuses et de cancers diminue dans notre population de 49 %

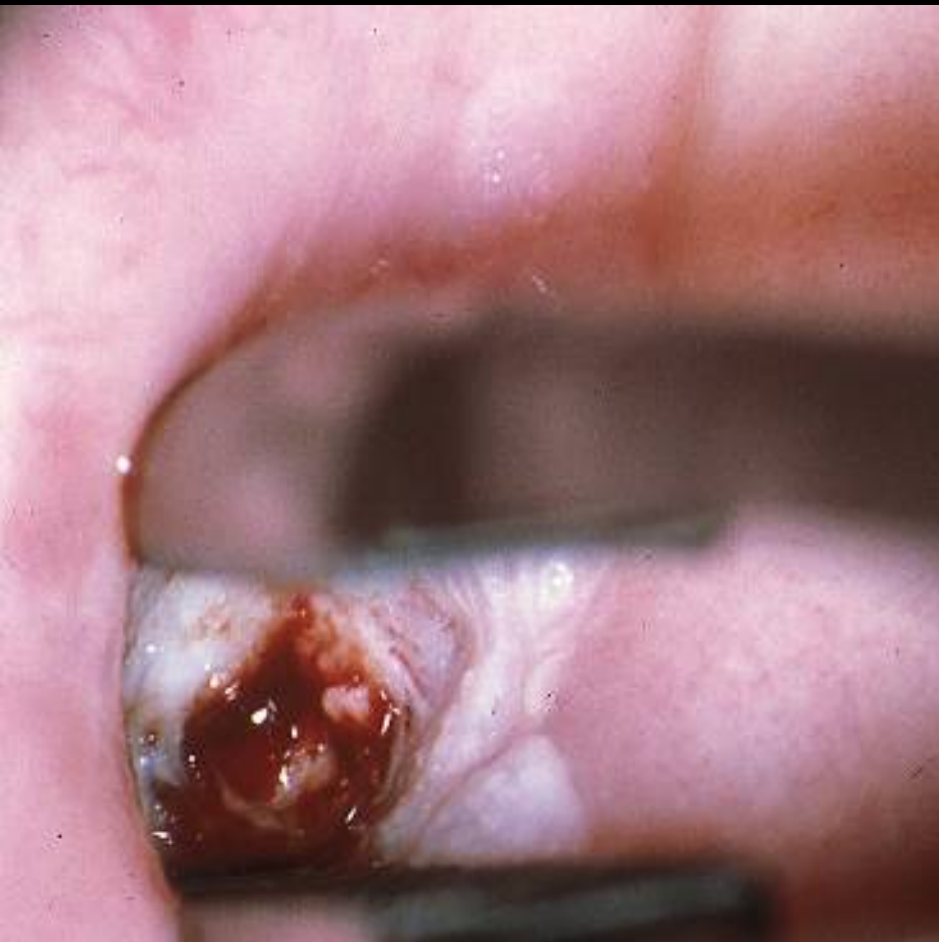
→ et justifie le maintien d'un dépistage pour les 51 % restant

Le vaccin prophylactique en France ne pourra se passer du dépistage

- Le dépistage par frottis reste nécessaire même chez les femmes vaccinées.
- Une évaluation coût/efficacité devra préciser les modalités optimales d'association du frottis et de la vaccination.

La vaccination peut-elle influencer les modalités du dépistage ?

Non si l'histoire naturelle des lésions résiduelles n'est pas modifiée



- Environ **1% à 3%** des infections HPV oncogène pourraient évoluer vers un cancer (*Bosch 2002*)
- Le délai moyen entre CIN de haut grade et cancer est estimé à **10 ans** (*Gustafsson 89, Ortmarssen 91, Schneider 99, IARC 95*)
 - » pas d'argument en faveur d'un délai allongé en cas d'infection HPV autre que 16 ou 18
 - » pas d'argument en faveur d'un âge d'infection plus tardif pour les HPV autre que 16 ou 18

Quel dépistage du cancer du col ?

Situation actuelle en France

Possibilités très réalistes d'amélioration



ASSOCIATION POUR LA PRÉVENTION
DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS



Le paradoxe du frottis

imparfait mais efficace

**Efficacité prouvée en terme de mortalité et de morbidité
dans les pays où le dépistage est organisé**

Sensibilité du frottis imparfaite

- **Longue période d'évolution des lésions précancéreuses**
- **Plusieurs opportunités de diagnostic par la répétition périodique du test**

La non-participation est la principale cause d'échec du dépistage

Les circonstances associées à la survenue du cancer dans le Bas-Rhin

absence de dépistage

37,2 %

intervalle de dépistage > à 3 ans

32,6 %

prise en charge inadéquate d'un Fcv anormal

18,2 %

frottis normal (3 ans)

10,1 %

Le dépistage en France

En France, le dépistage est individuel et basé sur le frottis cervical.

- **6 000 000 frottis prélevés par an**
- **0,35 frottis / an pour les femmes entre 25 - 65 ans**

Epidémiologie

- **9,9 nouveau cas par an et pour 100 000 femmes**
- **4,6 décès par an et pour 100 000 femmes**

Le constat actuel

Affection dépistable

Dépistage fréquent

+ Réduction de l'incidence insuffisante

= **Situation non satisfaisante**

→ Dépistage non ou peu organisé

Principes de la Campagne EVE

- Population cible : Femmes de 25 à 65 ans
- Rythme : 2 frottis à un an d'intervalle puis tous les 3 ans
- Libre choix du médecin
- Remboursement conventionnel des examens
- **Recueil centralisé des données à partir des structures ACP**
 - Invitation personnalisée pour faire un frottis
 - Aide au suivi des frottis anormaux par l'association EVE
 - Conformément aux recommandations ANAES

SENSIBILISATION DES FEMMES

1° Courriers envoyés aux femmes

- en collaboration avec les organismes d'assurance maladie
- uniquement celles n'ayant pas eu de frottis remboursé dans les 2 ou 3 ans (actes P55, B55).

2° Campagne de communication

- via les médias généraux : presse, spots télévisés et radiophoniques, affichage public
- Information de proximité: articles dans les bulletins municipaux, réunions d'information avec l'aide des maires, des associations

3° Contact direct Numéro Gratuit 0 800 749 749

Site Internet : www.eve.asso.fr

ASSURANCE QUALITE POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES

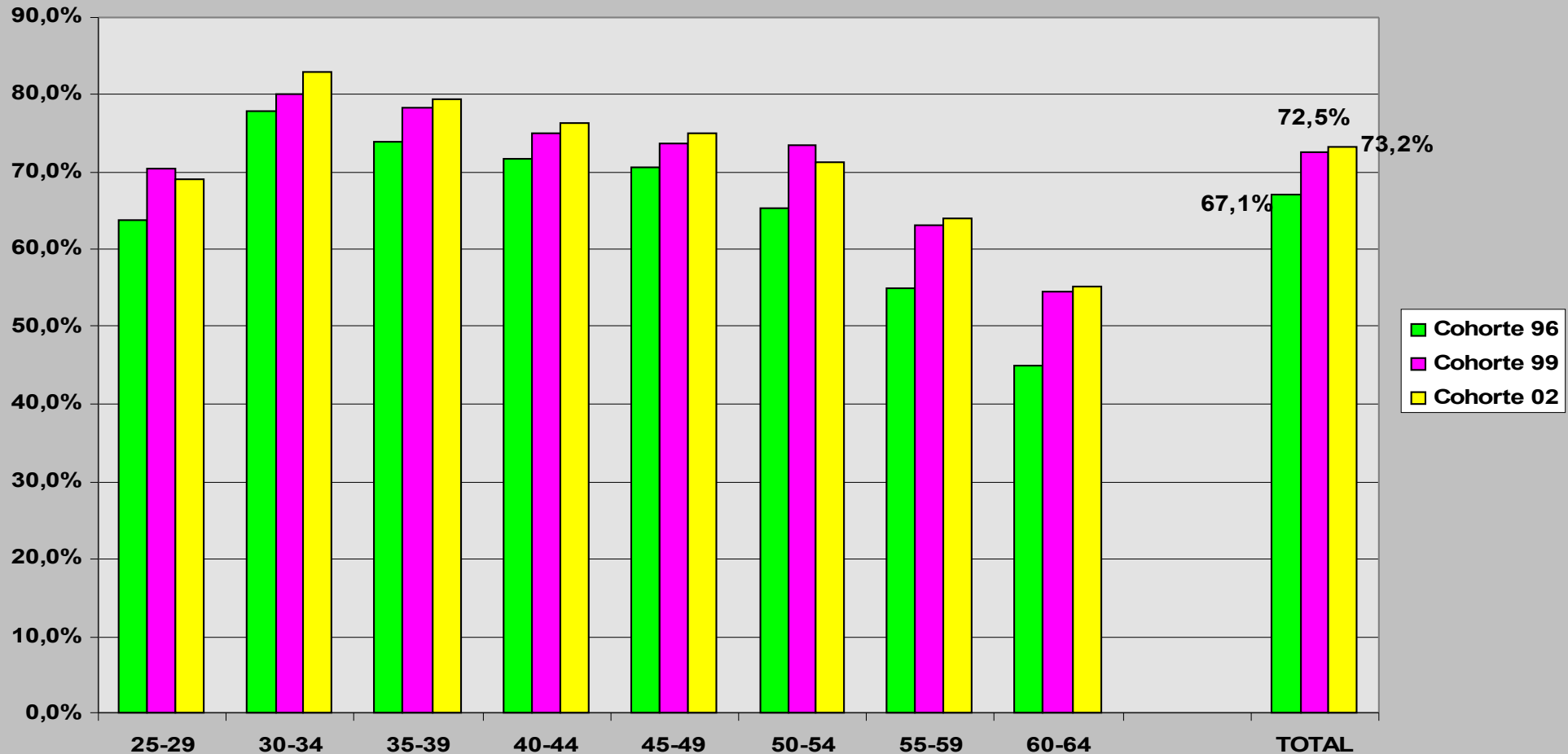
- Pour chaque frottis pathologique (au moins lésion de bas grade) envoi d'un questionnaire de suivi au médecin prescripteur.
- Relance du médecin en cas de non réponse.
- Relance de la patiente après accord du médecin si la patiente n'a pas répondu à sa convocation.
- Alerte du médecin en cas de frottis non interprétable.
- Liste des patientes non revenues après 3 ans et demi pour les médecins qui l'ont demandé.

Participation à la campagne EVE

COUVERTURE DU DEPISTAGE

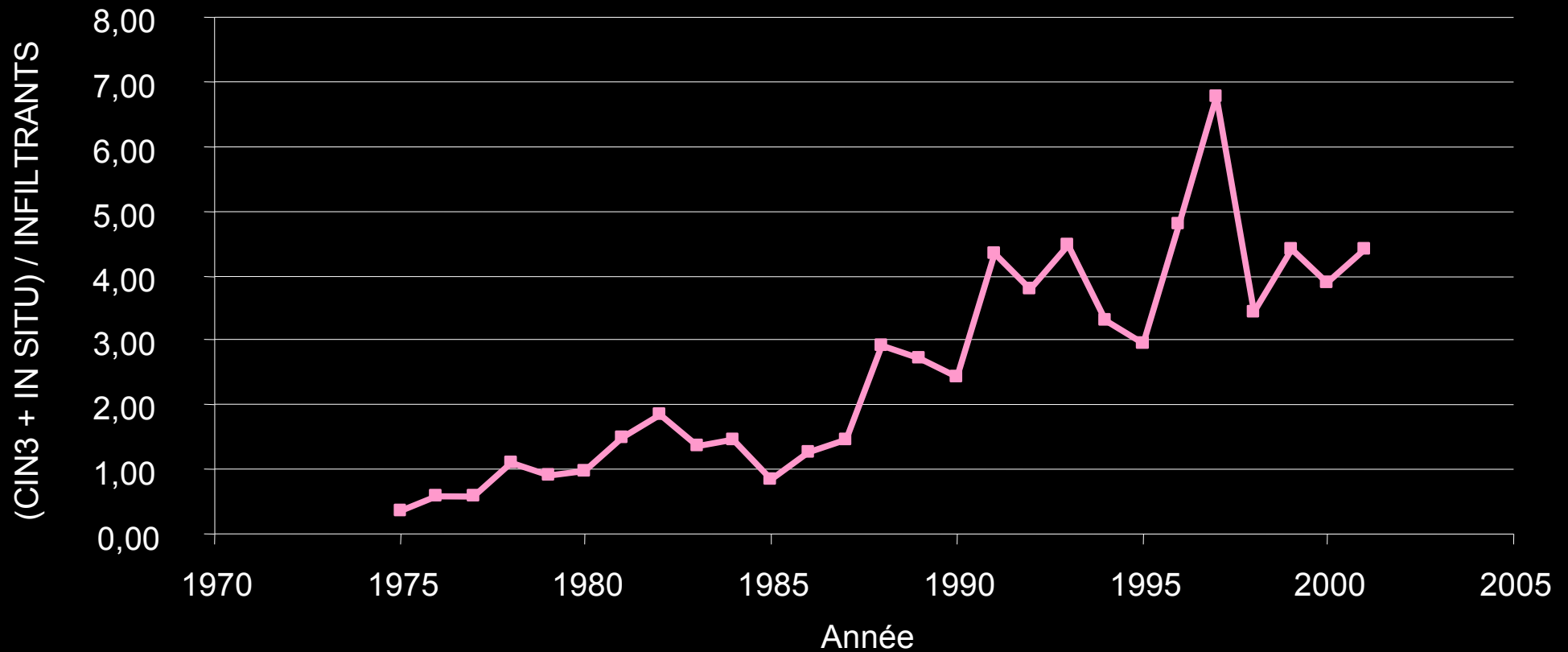
	A 3 ANS	A 5 ANS
BAS-RHIN	Cohorte 1996 67,1%	Cohorte 1998 83,7%
	Cohorte 1999 72,5%	Cohorte 2001 86,0%
	Cohorte 2002 73,2%	

Evolution de la participation depuis 1995



Participation globale de 86 % à 5 ans

RATIO : CIN3 / CANCER DU COL DE L'UTÉRUS DANS LE BAS-RHIN



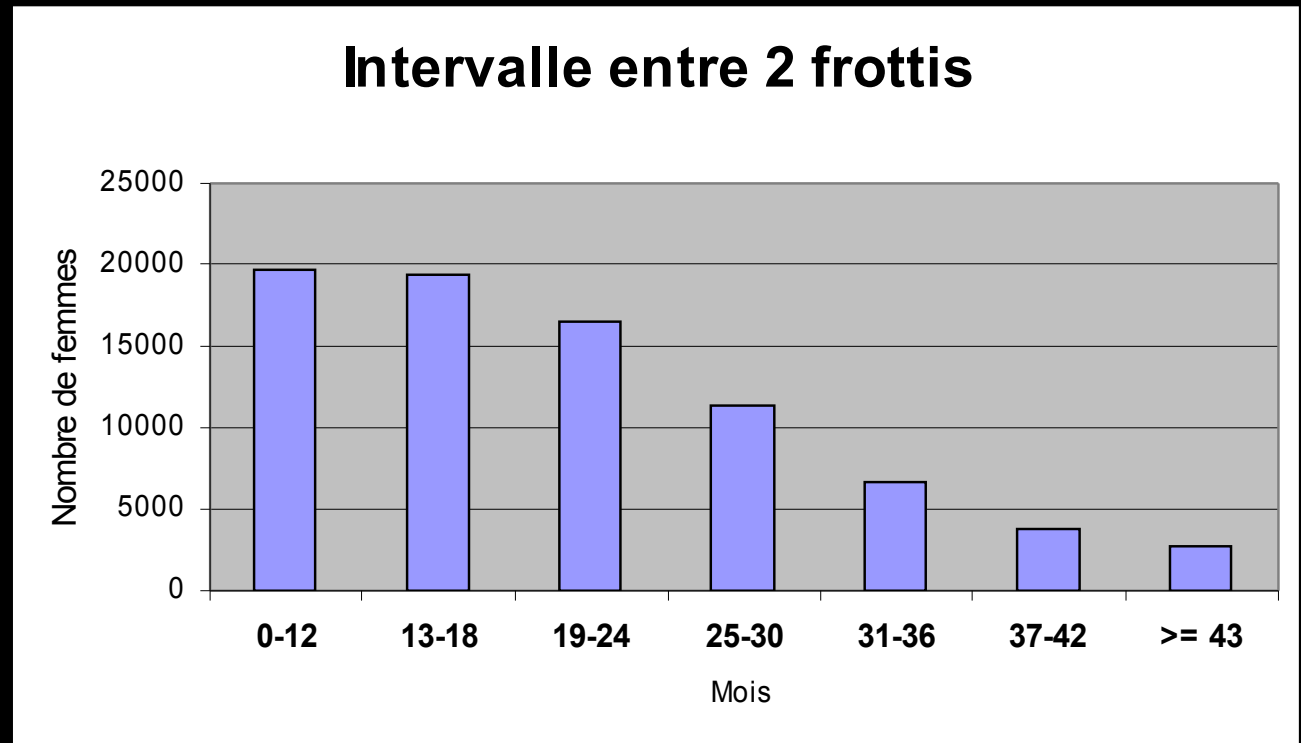
Source : Registre des cancers du Bas-Rhin

Lésions découvertes par la campagne EVE en ALSACE

	BAS-RHIN démarrage 1994 942 001 frottis	HAUT-RHIN démarrage 2001 141 043 frottis
Lésions précancéreuses sévères	2 158	195
Cancers	260	21

Économies par espacement des frottis

Mois	Effectif
0-12	19628
13-18	19459
19-24	16550
25-30	11316
31-36	6699
37-42	3743
>= 43	2710
TOTAL	80105



30 033 frottis ont été économisés soit 450 495 €

Les + du dépistage organisé

PLUS D'EFFICACITE POUR LA
POPULATION

PLUS DE SECURITE POUR LES
MEDECINS

MOINDRE COÛT POUR LA SOCIETE

Estimation du rapport : Coût / efficacité du dépistage en FRANCE

Coût des techniques

- frottis conventionnel : 14 €
- HPV par HC2® : 31 €
- colposcopie : 14 €

Performance des techniques

- frottis : sens. 72% spéc. 94%
- HPV : sens. 88% spéc. 95%

Le dépistage uniquement par frottis tous les 3 ans, et le triage des ASCUS par test HPV coûte **3700 €** par année de vie sauvée

Estimations du rapport : Coût / efficacité encore rares pour la vaccination

Coût de la vaccination non fixé (300 à 450 €)

- Vaccination des filles à 12 ans contre HPV 16/18
 - » réduction du cancer = 62%
 - » coût 14 583 \$ par année de vie sauvée
- Vaccination des filles et des garçons
 - » réduction du cancer = 64% (+ 2%)
 - » coût 442 039 \$ par année de vie sauvée (x 30)

VACCINS ANTI-HPV

- **LA PATHOLOGIE : aspects épidémiologiques**
- **LE VIRUS**
- **VACCINS THERAPEUTIQUES**
- **VACCINS PROPHYLACTIQUES**
- **DEPISTAGE**

⇒ **QUELLE RECOMMANDATION ACTUELLEMENT**

Réflexions personnelles **sur la vaccinations prophylactique anti-HPV**

En attendant l'avis

du Comité Technique des Vaccinations
et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

Réflexions en 4 points

- **Proposer la vaccination à 14 ans**
- **Maintenir et améliorer le dépistage par frottis**
- **Eviter la vaccination hors AMM**
- **Guetter les données complémentaires**

Proposer la vaccination à 14 ans

- Age médian au premier rapport 17,2 ans (6% avant 15 ans)
 - »Durée de protection indéterminée
 - »Revaccination probablement nécessaire ...
- Possibilité de vacciner les femmes de 15 à 26 ans n'ayant pas eu de rapports sexuel

»»»➔ **maintenir le dépistage et les préservatifs**

Maintenir et améliorer le dépistage par frottis

- **Indispensable chez les patientes vaccinées et les autres**
 - » Quel que soit le taux de couverture de la vaccination
- **Arguments pour un dépistage organisé**
 - » Mesure la plus coût/efficace
 - » Mesure garantissant au mieux l'égalité d'accès au soins

Eviter la vaccination hors AMM

- **Innocuité insuffisamment documentée**

- » Données de « bonne tolérance » pour 11778 femmes vaccinées par Gardasil®
- » Pas de données pour des femmes plus âgées

- **Femme enceinte : pas d'étude spécifique**

- » Pas d'effets délétères directs ou indirects chez l'animal
- » Taux d'anomalies congénitales identique au placebo (n = 1115 patientes après vaccination Gardasil®)

» plan de gestion du risque

Guetter les données complémentaires

- **Il faut disposer de recul concernant l'efficacité vaccinale**

- pour connaître la durée de protection conférée
- pour décider si des rappels vaccinaux sont ou non nécessaires et si oui, à quel rythme

- **Il faut disposer d'une pharmacovigilance exhaustive.**

En effet, en cas de vaccination « de masse » des jeunes filles ou jeunes femmes, des coïncidences ou causalités concernant des effets indésirables graves notamment affections neurologiques démyélinisantes ou des maladies dys-immunitaires sont possibles