

26^e C O N G R È S
GENESIS

2 JOURS
POUR
LA SANTÉ
DES
FEMMES



26 & 27
SEPTEMBRE
2024

UICP

16 rue Jean Rey
75015 PARIS

www.congresgenesis.fr

EVITER L'APPARITION DE LESIONS HPV PREVENTION PRIMAIRE : LA VACCINATION

Sophie RIVIERE

Gynécologue Obstétricienne

36 rue des Mathurins Paris

& CH4V St-Cloud

www.congresgenesis.fr

Conflits/Liens d'intérêts

- Contenu
- Contenu
- Contenu

INTRODUCTION

L'OMS a défini pour **2030** un **programme d'éradication** du cancer du col

- **Une cible ambitieuse en prévention primaire : 90% de femmes vaccinées à 15ans en 2022** dans le monde 21% des jeunes filles avaient reçu au moins 1 dose
- 70% de femmes dépistées entre 36 -45ans =**PREVENTION SECONDAIRE**
- 90% de femmes identifiées avec un cancer du col ou une lésion du col identifiée et traitée
Réduction de 30% de la mortalité par cancer du col.

Les recommandations françaises:

à partir de 11 ans filles et les garçons (seulement depuis 2021) en 2 injections à 6 mois d'intervalle.

rattrapage à partir de 15 ans révolus jusqu'à 19 ans pour les filles et 26 ans pour les garçons

mais en 3 injections à 0 2M et 6M.

chez les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19ans

Un seul but = éviter 3159 nouveaux cas de cancers du col par an en France en 2023 (INCA)

IMMUNODEPRESSION ET VACCINATION

Problématique du virus HPV dans un contexte d'**immunodépression** :

- **Persistance du virus :**

- > Diminution de l'élimination virale

- > Réactivation d'une infection latente donc **prévalence élevée : 2 à 4 fois plus d'infection à HPV**

- schéma trois doses pour l'HPV +++ (0-2-6)

- entre 11 et 19 ans pour les personnes HIV+

- 9-19 ans en cas de greffe et pathologies auto-immunes et de déficits immunitaires (mais pb remboursement)

- **La vaccination est d'autant plus bénéfique qu'elle est réalisée avant le statut d'immunosuppression.**

POURQUOI VACCINER? *une rencontre inévitable...?!*

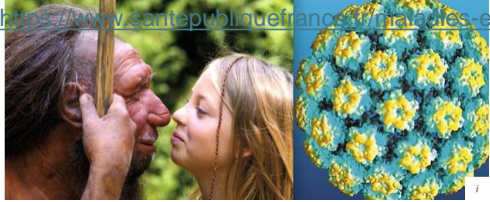
Le cancer du col de l'utérus serait un cadeau empoisonné de Néandertal

C'est lors d'un rapport sexuel effectué au Proche-Orient qu'un Néandertalien aurait transmis le papillomavirus HPV16-A, le plus nocif, à un homme moderne.

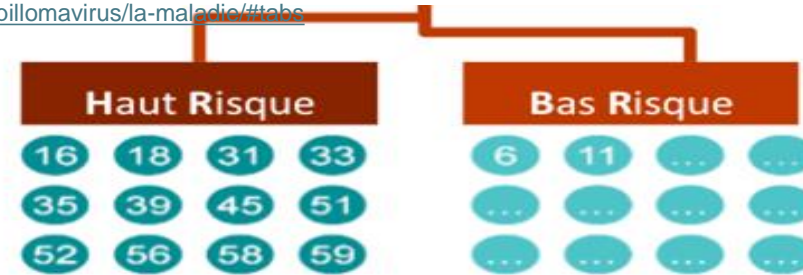
Par Frédéric Lewino

https://www.lepoint.fr/sante/le-cancer-du-col-de-l-uterus-serait-un-cadeau-empoisonne-de-neandertal-09-11-2016-2081969_40.php

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/la-maladie/#tabc>



HPV = Virus ADN très anciens, très stables, très résistants dans le milieu extérieur se transmettant par **simple contact cutanéomuqueux**



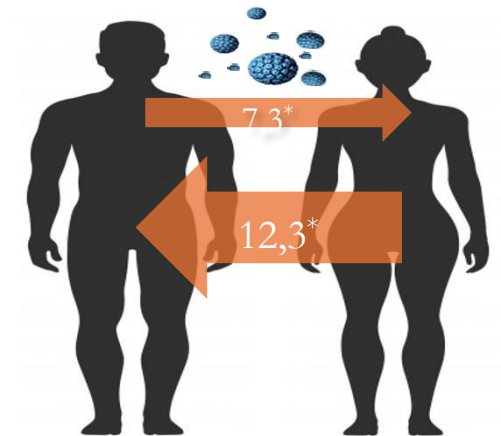
Pour ne pas rencontrer les HPV : **1^{er} et SEUL partenaire** vierge et donc « naïf » vis à vis des HPV + **stricte fidélité** tout au long de la vie du couple

Contagiosité élevée

Directe : caresses, rapports

Indirecte : Sex toys, sous vêtements

Le préservatif ne procure qu'une protection relative



POURQUOI VACCINER? (2)

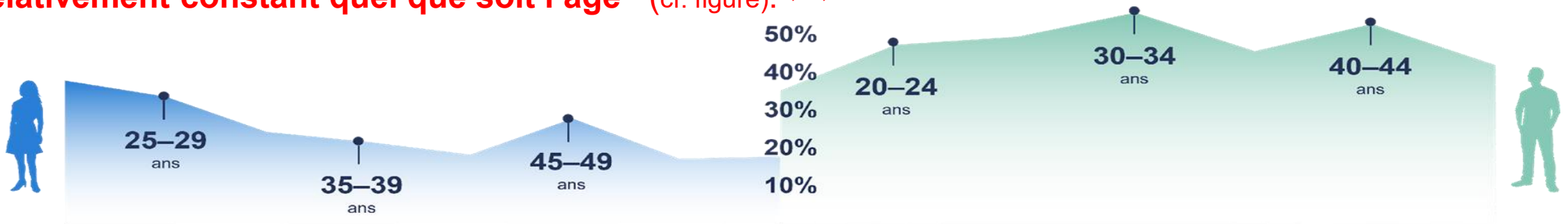
70-80 % des hommes et des femmes sexuellement actifs rencontreront un HPV au moins une fois au cours de leur vie.³

Dans près de 90 % des cas, le système immunitaire permet d'éliminer le virus de notre organisme dans les 24 mois.^{5,6}

Infection le plus souvent transitoire

Pic de l'infection : avant 25 ans chez la femme.⁷

Le taux de nouvelles infections HPV est plus élevé chez les hommes vs les femmes et reste relativement constant quel que soit l'âge (cf. figure).^{9,10,11}



1 - Shi R et al. *BMC Res Notes*. 2014;7:544.

2 - Giuliano A et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2036-2043.

3 - Santé publique France. *Infections à papillomavirus – La Maladie*. Juin 2019.

4 - OMS. *Vaccins contre les HPV : note de synthèse*, mai 2017.

5 - Tota JE et al. *Prev Med*. 2011;53 Suppl 1:S12-S2.

6 - Aubin F, Riethmuller D. *Thérapeutiques in Dermato-Vénérologie* 2014;237(1):27-31.

7 - Cavillon N et al. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(3):199-204.

9 - Burger et al. *Clin Inf Dis* 2017.

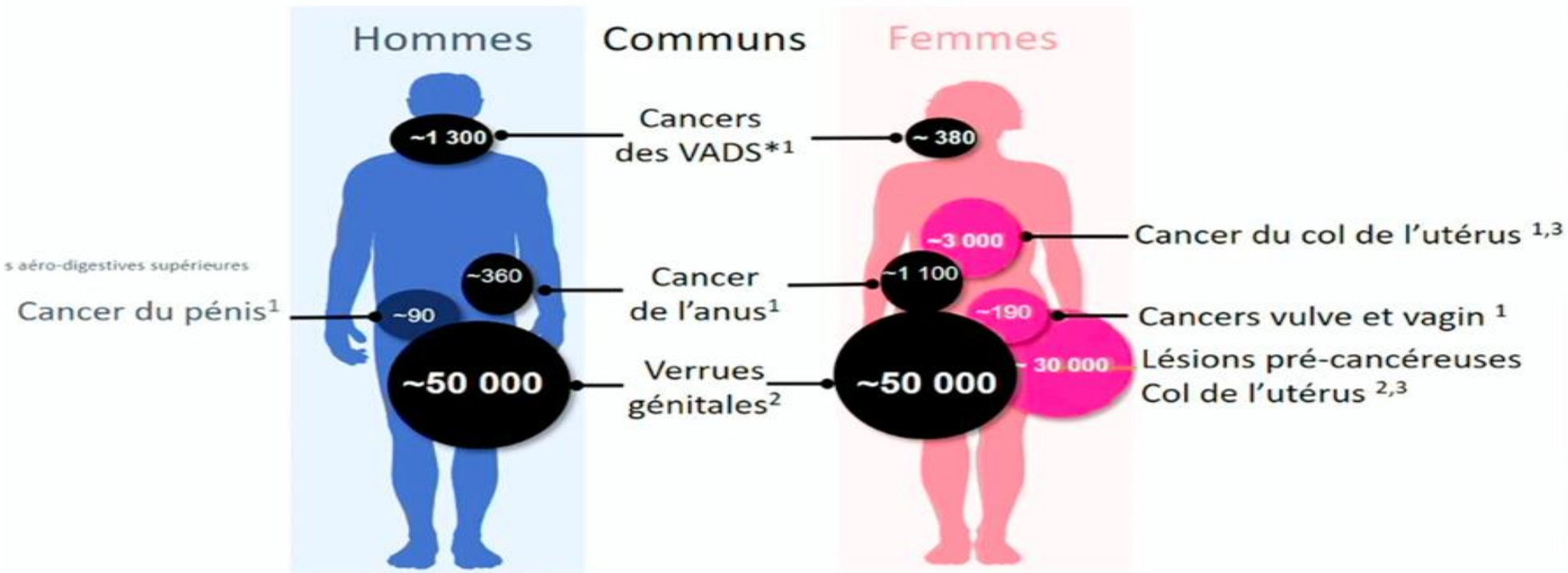
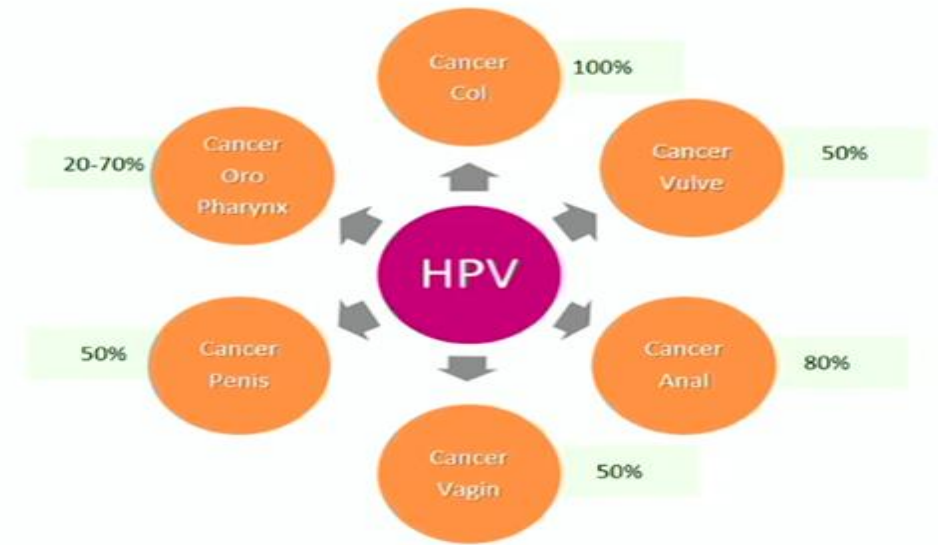
10 - Giuliano A.R. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2752-2760.

11 - Ingles D.J. et al. *Papillomavirus Res*. 2015 Dec;1:126-135.

POURQUOI VACCINER ? (3)

une rencontre à risque ...

Les HPV à l'origine de **cancers multisites**



Incidence en France

Shield et al 2018. European Journal of Epidemiology 2 - Hartwig et al. 2015. Suppl. material. PapillomavirusResearch1(2015)90-100 3 - INCA . E-cancer. Vaccination anti-HPV et cancer du col de l'utérus. Avril 2017

VACCINS CONTRE L'HPV ET PROTECTION

Contribution relative des HPV16/HPV18 et des HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 aux cancers HPV+ par site

Site1	Nombre de cancer attribuable à HPV/an	Fraction attribuable à HPV16 et HPV18	Fraction attribuable à HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Col de l'utérus	569 571	70 %	90 %
Canal anal	42 706	87 %	96 %
Vulve	11 011	73 %	87 %
Vagin	13 719	64 %	85 %
Pénis	17 332	70 %	85 %
Oropharynx	29 829	85 %	90 %
Total	684 068	72 %	90 %

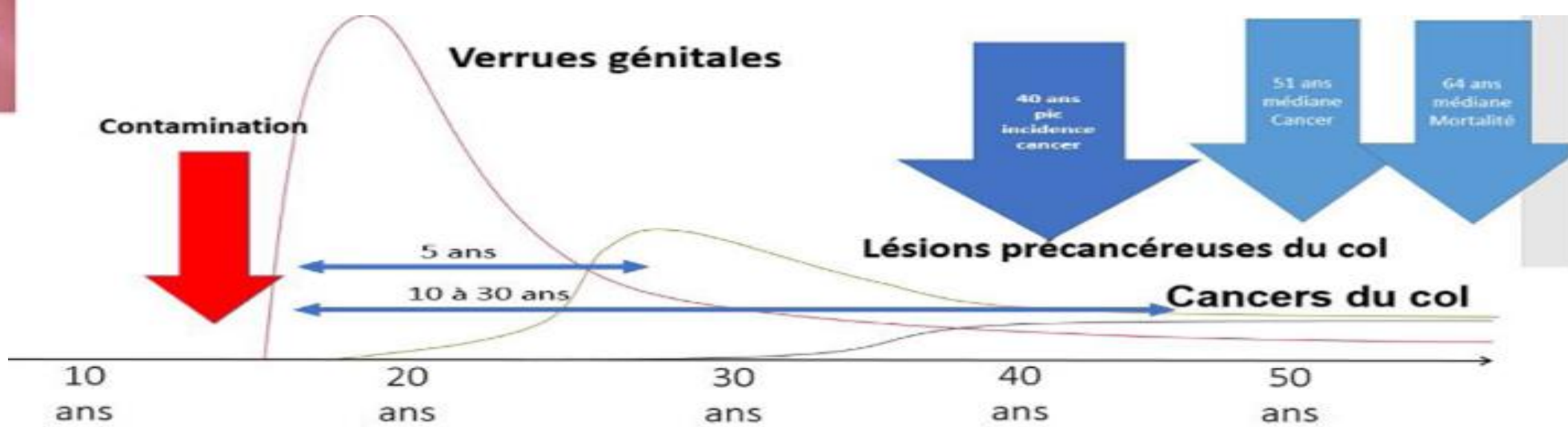
- HPV16 et HPV18 sont couverts par les 3 vaccins actuellement disponibles
- HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 : types d'HPV présents dans le vaccin nonavalent

Données de Globocan 2018 (<https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>) et adapté de Martel et al., Int. J. Cancer, 2017

Cancer du col Cancer de la femme jeune Evolution lente 5 à 15 ans

Persistance de l'infection HPV-HR : 10 à 20 % = **Principal facteur de risque**

FACTEURS LIÉS À L'HÔTE & A L'ENVIRONNEMENT
Age
Statut immunitaire
Tabac
Co-infections



LA COUVERTURE VACCINALE FRANCAISE

LA COUVERTURE VACCINALE FRANCAISE (*Académie nationale de médecine 2022*)

En 2020, en Europe, la couverture vaccinale dépassait **50% dans 20 pays et 75%** dans 11 pays dont le Portugal, l'Espagne et le Royaume-Uni.

La France n'est pas une bonne élève en matière de vaccination...avec un taux de couverture vaccinale en **2023** chez les ado de 16 ans:

garçons 2 doses **15,8%**

filles 2 doses **44,7%** (*Santé Publique France*).

un niveau éloigné des objectifs fixés par le Plan cancer : 60% chez les adolescentes âgées de 11 à 19 ans en 2023 et 80 % à horizon 2030 [5,6].

5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale de santé sexuelle. Agenda 2017- 2030.

6. Institut National du Cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - feuille de route 2021-2025.

POURQUOI?

Des raisons historiques : la peur des effets indésirables. Elle date de l'hépatite B, a entraîné une perte de confiance vis à vis des autorités sanitaires.

Cependant on rappelle que le risque de MAI est plus faible chez les jeunes ado ...

Sd de Guillain Barré et vaccination HPV ?

>l'étude publiée en 2022 qui infirme le risque hypothétique mais très médiatisé...

[Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020.](#)

Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T.

Euro Surveill. 2022 Jan;27(4):2001619. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2001619.

PMID: 35086611

Des raisons organisationnelles :

Effondrement de la médecine scolaire

La médecine préventive, parent pauvre du système de santé français ?

QUELS REMEDES pour rétablir la confiance ?

Contre la peur des effets indésirables = la connaissance et le temps

date de sortie du premier vaccin : 2006 quadrivalent & 2015 nonavalent

Près de **18 ans de recul** > **650 millions de doses** distribuées

OMS juin 2024

– WHO, June 2024 [Rethinking information ecosystems and infodemics - The Lancet Public Health](#)

**L'information
médicale peut
inverser la balance
donc il faut en parler**

**scandales autour du vaccin
= très médiatisés**

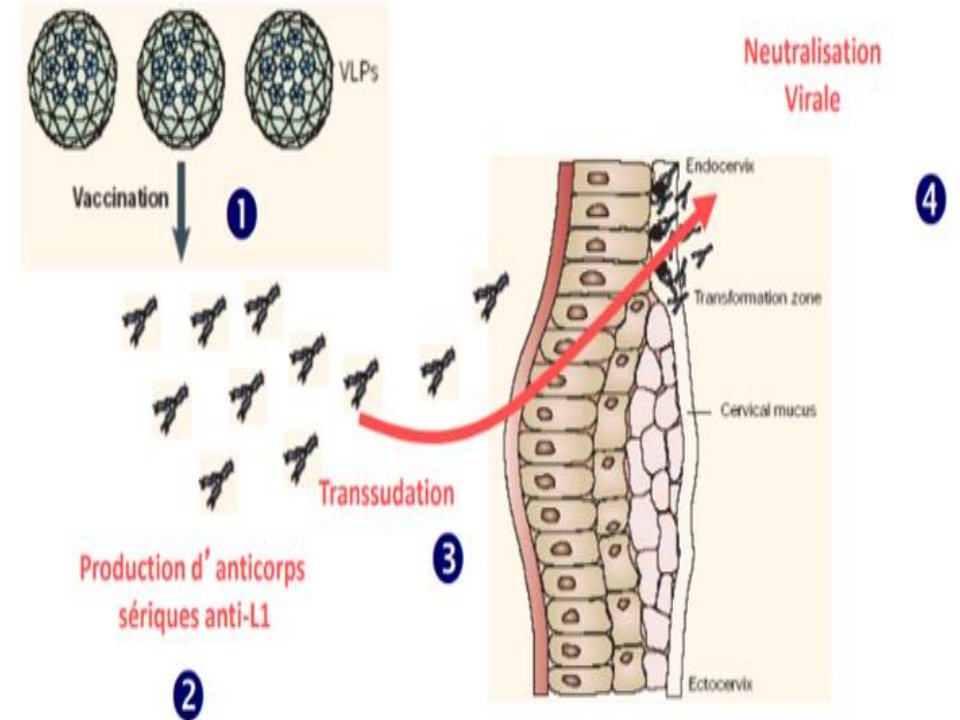
succession de polémiques dans le temps 2008 2009 2010

Etudes sur la tolérance et
l'efficacité **peu médiatisées**

COMPOSITION DES VACCINS CONTRE L'HPV

Nom commercial	Cervarix ®	Gardasil ®	Gardasil9 ®
Compagnie	GSK	Merck	Merck
Type de VLP L1	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Production	Cellules d'insectes / baculovirus recombinant	Levures / ADN recombinant	Levures / ADN recombinant
Adjuvant	ASO4 composé d'hydroxyde d'aluminium et de MPL	Sulfate d'hydroxy-phosphate d'Al amorphe	Sulfate d'hydroxy-phosphate d'Al amorphe
Indications	<p>En prévention des:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésions précancéreuses (col de l'utérus, vulve, vagin, anus) - Cancer du col de l'utérus - Cancer anal 		
		Prévention des condylomes dus au HPV6/11	Prévention des condylomes dus au HPV6/11
Prévalence estimée des HPV	HPV16/18	HPV16/18	HPV16/18/31/33/45/52/58
- HSIL	~50-60%	~50-60%	~80%
- Cancers du col	~ 70%	~ 70%	~ 90%
- Cancer de l'anus	~ 70-80%	~ 70-80%	~ 80%

Principe de la vaccination par anti-HPV VLP-L1



Modifié d'après Schiller JT, Davis P. Nature Reviews 2004

LE VACCIN : DE TRES NOMBREUSES ETUDES PROUVENT SON EFFICACITE

2021: *Durabilité des anticorps neutralisants induits par les vaccins HPV bivalents ou quadrivalents et corrélation avec l'efficacité : une analyse de suivi combinée des données de deux essais randomisés en double aveugle multicentrique de phase 3.* **Induction d'AC à titre très élevé pdt au moins 10 ans.** *Lancet Moniz et al*

2020 : *HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. NEJM*

1672983 de jeunes filles entre 10 et 30 ans de 2006 à 2017 registres suédois : diminution du risque de cancer invasif

2021 : *Les effets du programme national de vaccination contre HPV. NEJM*

Etude observationnelle anglaise

= **réduction significative des cancers invasifs et des CIN 3** chez les les jeunes filles nées en 1995

2019 : *Efficacité de la vaccination chez les garçons NEJM : 85 % contre infection persistante .*

2020 : **Cancers ORL HPV induits et vaccination universelle** *Pr Tran BA Huy Bulletin de l'Académie nationale de médecine*



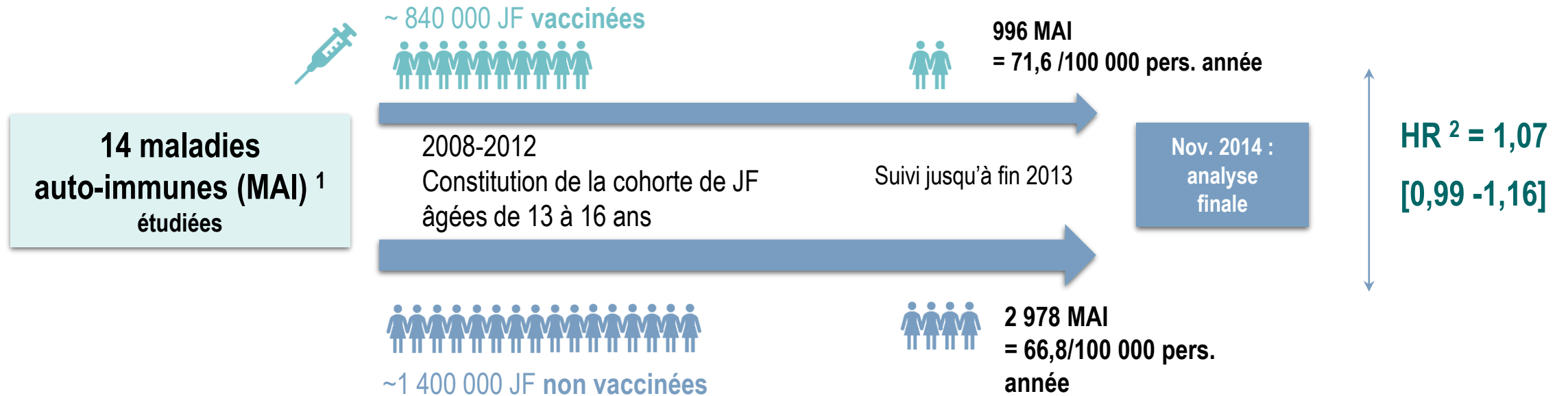
ET SA TOLERANCE

Pas d'association entre la vaccination HPV et le risque global de maladies auto-immunes (MAI)

Une large étude française menée par l'ANSM et le CNAMTS

Vie réelle

Suivi de cohorte à partir des données du SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie)



1: MAI ciblées : affections neurologiques (affections démyélinisantes du système nerveux central et syndrome de Guillain Barré), rhumatologiques (lupus localisé ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, myosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren), hématologiques (purpura thrombopénique immunologique), endocriniennes (diabète de type 1, thyroïdites, pancréatites) et gastro-intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie coéliquaue).

2: HR Hazard Ratio dans le modèle de Cox retenu avec ajustement sur l'âge et sur l'affiliation à la CMU complémentaire

ANSM : Point d'information ANSM du 13/09/2015 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>

ANSM : Rapport ANSM. Vaccines anti-HPV et risque de MAI. Septembre 2015

Miranda S. *et al.* Vaccine 2017 Aug 24;35(36):4761-4768

2022 :

Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T. 1 January 2000 to 4 April 2020. Euro Surveill.

sujets > 9ans

25 etudes 10 millions de participants

22 études pas d'augmentation de risque de SGB

3 études avec un RR >1 mais non statistiquement significatif

Mieux que de longs discours :

2019:ce : Hall MT, Simms KT, Lew JB. Et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modeling study. Lancet Public Health 2019;4:e19-e27.

Le délai prévu pour l'élimination du cancer du col de l'utérus en Australie = 15 ans = étude de modélisation

Hall MT et al. Lancet Public health

ET AILLEURS ?

L'EXEMPLE DE L'AUSTRALIE

En Australie, la recommandation de vacciner les filles date de 2007 et celle des garçons de 2013. Selon les données scientifiques*, la couverture vaccinale des jeunes filles (au moins 80 %), associée au taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus, laisse envisager la disparition quasi complète de ce cancer d'ici à environ 15 ans. Par ailleurs, la haute couverture vaccinale et l'absence d'effets indésirables confirment que la vaccination est sûre.



*Source : Hall MT, Simms KT, Lew JB. Et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modeling study. Lancet Public Health 2019;4:e19-e27.

Une sécurité d'utilisation confirmée sur la base d'une large expérience en population



Contexte :

- Vaste programme vaccinal HPV : jeunes filles 12-13 ans dès 2007, jeunes garçons dès 2013, rattrapage étendu
Taux de CV élevé (**~80 % chez les adolescents**)

Méthodologie :

- **Suivi de pharmacovigilance national entre 2007 et 2017**
- **9 millions de doses administrées**
- Description des événements indésirables rapportés (EI*)
- Analyse spécifique d'EI « d'intérêt particulier »**

- 4 551 EI rapportés = $\approx 5 / 10\ 000$ doses administrées
- EI les + fréquemment rapportés : maux de tête et malaises vagues (syncopes)
- Majorité des EI qualifiés de non graves (92 %)
- Malaises vagues + fréquents chez les adolescents les + jeunes (12-13 ans), indépendamment du sexe
- Aucun élément ne suggérant une association causale avec les EI d'intérêt particulier étudiés, hormis les malaises vagues

EI les plus fréquemment rapportés après vaccination HPV – entre 2007 et 2017 pour les jeunes filles/femmes et entre 2013 et 2017 pour les jeunes garçons/hommes ¹

Une sécurité d'utilisation confirmée à la fois chez les jeunes filles et les jeunes garçons

* Evènement indésirable : Evènements « rapportés » survenus temporellement après une vaccination HPV, sans notion présumée de causalité (\neq « d'effet » indésirable)

**EI d'intérêt particulier étudiés : malaises vagues, thrombose veineuse, réaction anaphylactique, maladies auto-immunes, POTS, CRPS, Syndrome de Guillain Barré

LES NOUVELLES STRATEGIES

multiples et organisationnelles :

Campagne d'informations grand public

Programmes d'invitations et de rappels pour les parents

Simplification de l'indication : on tient compte de l'âge mais plus de la date du 1er RS

Elargissement aux garçons depuis 2021

On insiste sur le rattrapage possible entre 15 19 ans voire 26ans.

De nouveaux vaccinateurs sont impliqués: les pharmaciens = simplicité, proximité et sécurité.

Campagne de vaccination scolaire depuis la rentrée 2023.

Un défi : former et informer les nouveaux vaccinateurs; apprendre à convaincre et à rassurer ?

Une incohérence : pour les filles rattrapage jusqu'à 19 ans et pour les garçons 26 ans, est ce encore vraiment acceptable ?

CONCLUSION

“N’ayez pas peur!!!”

Il faut vacciner, le vaccin peut être considéré comme un booster d’immunité mais il ne dispense pas les patientes de la surveillance secondaire HPV / colposcopie

Il n’y a plus de doute sur la balance bénéfiques/ risques.

Les nouvelles questions :

> **le rattrapage** (intérêt du rattrapage au delà de 26ans? cf aux EU vaccination jusqu’à 45 ans possible ... quid de l’efficacité réelle ? en France maximum 26 ans pour les garçons , car toujours pas de remboursement pour les filles...)

>**2 phénomènes post vaccinaux** à surveiller liés au fait que le vaccin ne peut pas cibler tous les génotypes... : le remplacement des génotypes et le “clinical unmasking” The HPV types not targeted by the vaccine cause cervical lesions more frequently in vaccinated populations than in unvaccinated populations.

Le futur= **seulement une dose ?**

JE VOUS REMERCIE DE VOTRE
ATTENTION !

Remerciements :

Dr Hélène Borne, Dr Nicolas Castaing
& Jeanne Dupont (MSD) pour m'avoir
transmis les résultats de 2 études citées
sur la tolérance vaccinale.

