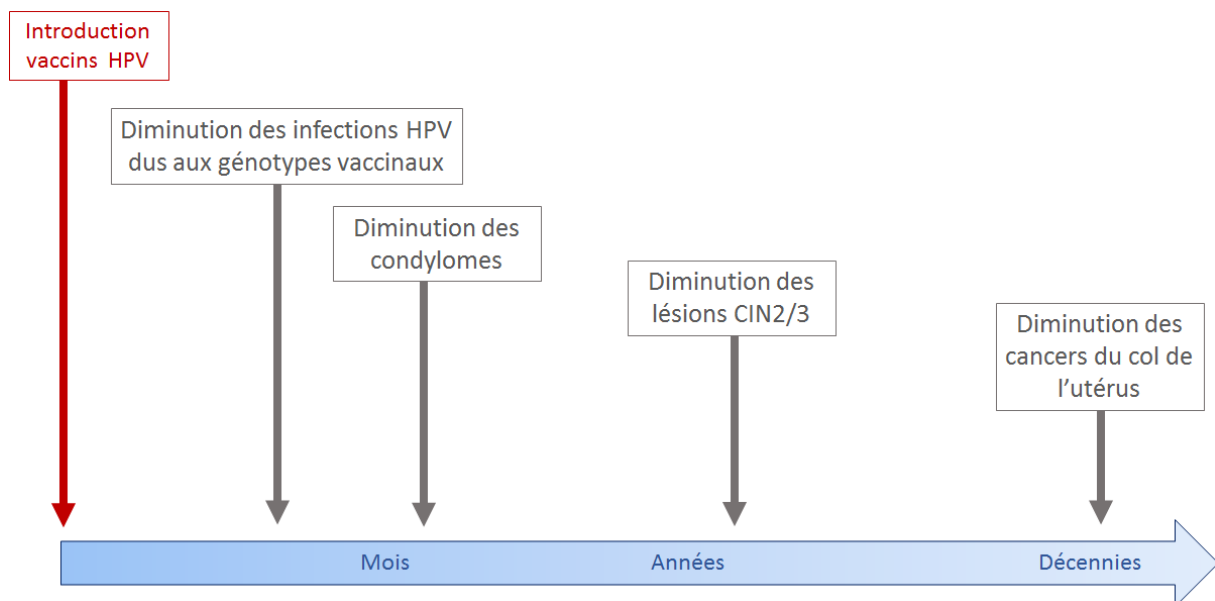


## Information sur l'efficacité et l'impact des vaccinations contre les infections à HPV à partir des données « en vie réelle »

### Éléments à prendre en compte dans l'interprétation des données d'efficacité et d'impact des vaccins HPV à partir des données en vie réelle

L'impact de la vaccination sur les cancers du col de l'utérus ne peut se mesurer que plusieurs décennies après l'introduction des vaccins en raison du délai long entre l'infection par les HPV oncogènes et la survenue d'un cancer (le plus souvent entre 10 et 30 ans). Les cancers du col de l'utérus chez les femmes jeunes sont rares et l'incidence augmente à partir de l'âge de 30 ans. L'impact de la vaccination sur le cancer du col sera donc visible lorsque les premières cohortes de jeunes filles vaccinées à la préadolescence atteindront l'âge de l'entrée dans le dépistage du cancer du col de l'utérus (i.e. entre 2020 et 2025 dans les pays ayant introduit la vaccination chez les adolescentes en 2007).



**Figure : Délais attendus pour l'impact des vaccins HPV selon les indicateurs étudiés (adapté de *Maver et al (1)*)**

La plupart des études publiées à ce jour ont évalué l'efficacité et l'impact des vaccins HPV sur des marqueurs plus précoces que le cancer du col de l'utérus, tels que l'infection HPV, les condylomes (pour le vaccin quadrivalent) et les lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Selon les données de la littérature (1-3), les HPV16/18 couverts par les vaccins Gardasil et Cervarix sont à l'origine de 45 à 60% des lésions précancéreuses (CIN2/3) et 70% des cancers du col de l'utérus. Commercialisé depuis 2018, le vaccin Gardasil 9 cible un plus grand nombre de HPV oncogènes : les HPV 16/18/31/33/45/52/58, en cause dans 80% des lésions CIN2+ et 90% des cancers du col de l'utérus. Par ailleurs, les HPV 6/11 couverts par les vaccins Gardasil et Gardasil 9 sont responsables de 90% des condylomes. L'efficacité vaccinale doit donc être interprétée en tenant compte de la part respective des génotypes vaccinaux dans ces différentes lésions.

L'efficacité vaccinale rapportée dans les essais cliniques était proche de 100% pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux génotypes vaccinaux, dans les analyses « per protocole » (données des participantes non infectées par les génotypes vaccinaux à l'inclusion). Il est attendu que l'efficacité vaccinale en vie réelle soit inférieure à l'efficacité rapportée dans les essais cliniques, notamment pour les premières cohortes de jeunes filles vaccinées qui incluent une proportion importante de femmes vaccinées dans le cadre du rattrapage et donc susceptibles d'avoir été infectées avant la vaccination.

Pour l'interprétation des études sur l'impact et l'efficacité en vie réelle, il faut donc tenir compte des choix méthodologiques : population d'étude (âge), exposition (vaccination) et critère d'évaluation (maladie). L'impact et l'efficacité sont optimaux s'ils sont évalués parmi les filles vaccinées précocement avant les premiers rapports sexuels, avec un recueil d'informations fiables sur le statut vaccinal (nombre de doses) et un critère d'évaluation spécifique (infections ou lésions précancéreuses dues aux génotypes vaccinaux). De plus l'impact varie selon la stratégie de vaccination du pays (vaccination en routine et en rattrapage) et le niveau de couverture vaccinale obtenu.

### **Efficacité et impact des vaccins HPV à partir des données en vie réelle**

Les vaccins contre les infections à HPV ont été introduits dans de nombreux pays dans le monde depuis les années 2006/2007 (79 pays en 2018). On dispose aujourd'hui de données solides démontrant leur efficacité en vie réelle sur plusieurs indicateurs précoces (réduction de la prévalence des infections HPV, des condylomes, et de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les femmes vaccinées par rapport aux non vaccinées) et leur impact (diminution des infections HPV, des condylomes et des lésions précancéreuses) dans la population en comparaison avec la situation pré-vaccinale.

- **Efficacité et impact en Australie**

En Australie, où la vaccination a été introduite pour les jeunes filles en 2007 avec des couvertures vaccinales élevées (>80% pour 1 dose), de nombreuses études ont démontré la diminution rapide et durable de la prévalence des infections à HPV et du risque de lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes femmes concernées par la vaccination à partir de 2007.

Selon des données récentes provenant de deux états australiens (Victoria, New South Wales), la prévalence des HPV de génotypes vaccinaux identifiés dans les frottis cervico-utérins a considérablement diminué chez les femmes âgées de 18 à 24 ans passant de 22,7% pendant la période pré-vaccinale (2005-2007) à 7,3% en 2010-12 et 1,5% en 2015 (4). D'autres études en Australie ont montré des réductions de 90% à 95% de la proportion de jeunes femmes diagnostiquées avec des condylomes entre la période pré-vaccinale et post-vaccinale, à partir des données hospitalières et des centres de santé sexuelle (5, 6). Les diagnostics de condylomes ont également diminué rapidement chez les jeunes hommes non ciblés par la vaccination entre 2007 et 2013, témoignant du développement d'une immunité de groupe apportant une protection indirecte aux garçons (5, 6). Le taux de détection des lésions précancéreuses du col de l'utérus parmi les femmes dépistées a également fortement diminué entre 2004-2006 et 2016, passant de 13,6 à 3,9 (soit divisé par 3 ½) pour 1000 femmes âgées de moins de 20 ans, et de 20,1 à 10,6 (soit divisé par 2) pour 1000 femmes âgées de 20 à 24 ans (7, 8).

- **Autres données internationales**

#### Impact et efficacité sur les infections à HPV

Des impacts significatifs sur les infections à HPV et sur les condylomes ont été observés dans de nombreux pays dans le monde. Une méta-analyse a rapporté une réduction de 68% de la prévalence des infections à HPV 16/18 chez les jeunes filles âgées de 13-19 ans dans les pays ayant atteint des couvertures vaccinales supérieures à 50% chez les filles (9).

L'efficacité des vaccins HPV contre les infections liées aux génotypes vaccinaux a été estimée entre 86% et 96% selon différentes études en Australie, aux Etats-Unis et en France (10-12).

#### Impact sur les condylomes

Une méta-analyse a rapporté une réduction de 61% de l'incidence des condylomes chez les jeunes filles âgées de 13-19 ans dans les pays ayant atteint des couvertures vaccinales supérieures à 50%. En outre, dans ces pays, la mise en place d'une immunité de groupe a été montrée avec une diminution de l'incidence des condylomes de 34% chez les garçons de 15-19 ans non ciblés par la vaccination dans les programmes initiaux de vaccination (9).

#### Impact et efficacité sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Des réductions de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes femmes ciblées par la vaccination en routine ont également été rapportées au Canada, Danemark, Suède, et aux Etats-Unis (13). Aux Etats-Unis, suite à l'introduction de la vaccination en 2006, la détection de lésions de haut grade CIN2+ a diminué de 14,4% en moyenne par an entre 2007 et 2014 chez les filles âgées de 15 à 19 ans et ce malgré une couverture vaccinale modérée (de 25% en 2007 à 60%

en 2014) (14). Au Danemark, suite à l'introduction de la vaccination en 2008/09, l'incidence des lésions CIN2+ chez les femmes de 18-20 ans a diminué de 15% par an entre 2010 et 2013 (15).

Selon une étude en Suède, l'efficacité vaccinale de la vaccination complète (3 doses) contre les CIN2+ et CIN3+ (quel que soit le type de HPV) a été estimée à respectivement 64% et 72% chez les jeunes femmes ayant initié la vaccination avant 17 ans (16). Dans une étude aux Etats-Unis, l'efficacité vaccinale pour au moins une dose contre les CIN2+ liées aux HPV 16/18 variait entre 21% et 72% selon le délai entre la vaccination et le diagnostic de CIN2+ (17). En Australie, l'efficacité vaccinale de la vaccination complète (3 doses) contre les CIN2+/AIS (quel que soit le type de HPV) a été estimée à 57% chez les 15-18 ans (18). Selon une autre étude en Australie, l'efficacité vaccinale de la vaccination complète contre les lésions CIN2 et CIN3/AIS (quel que soit le type de HPV) était respectivement de 30% et 47,5% mais elle variait selon le groupe d'âge considéré (avec une efficacité maximale de 75% chez les jeunes femmes âgées de 14 ans ou moins au démarrage du programme de vaccination) (19).

### **Evolution des infections HPV liées aux génotypes non vaccinaux**

A ce jour aucune étude n'a mis en évidence de remplacement génotypique suite à l'introduction des vaccins HPV en population. Les études publiées à ce jour ont montré une protection croisée du vaccin quadrivalent contre d'autres génotypes à haut risque notamment le génotype 31. Certaines études ont rapporté des légères augmentations de la prévalence de génotypes non vaccinaux (HPV 39, 52) mais ces résultats n'ont pas été retrouvés dans toutes les analyses (21). Ces données doivent être interprétées avec prudence compte-tenu des biais relevés dans les études. Elles pourraient refléter le phénomène appelé « unmasking », consistant à la plus grande facilité du diagnostic pour les génotypes d'HPV qui étaient auparavant présents en co-infection avec les HPV 16 et 18. Une surveillance est maintenue pour suivre l'évolution de la prévalence des génotypes non vaccinaux chez les femmes vaccinées.

### **Décryptage de l'augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de moins de 50 ans dans certains pays**

Dans certains pays ayant mis en place des programmes de vaccination avec des couvertures vaccinales élevées, il est observé une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus depuis quelques années chez les femmes âgées de moins de 50 ans (Angleterre, Japon, Suède, Norvège, Australie). Des publications sur internet et dans les médias ont repris ces données en remettant en question l'efficacité des vaccins HPV. La présente note vise à faire la lumière sur ces observations et leur interprétation. En effet, si les données disponibles ne montrent pas de lien entre la vaccination et ces augmentations d'incidence, elles plaident surtout en faveur de la nécessité de promouvoir la vaccination pour les filles dans un contexte d'augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans certains pays.

En tout premier lieu, il est important de noter que les premières années concernées par des augmentations d'incidence de cancer du col de l'utérus dans ces pays se situent au tout début des années 2000, soit en amont de l'introduction des vaccins contre les infections à HPV. De plus, les données d'incidence disponibles sont au mieux celles des années 2014-15 avec des tendances marquées chez les femmes à partir de 25 ans. Ainsi, les femmes appartenant à cette tranche d'âge n'ont, dans leur très grande majorité, pas été vaccinées, ou si elles l'ont été, ont été vaccinées après 17 ans, en rattrapage (soit potentiellement après une infection par HPV).

Les raisons de ces évolutions sont à investiguer en fonction du contexte de chaque pays car les causes de l'évolution de l'incidence du cancer du col de l'utérus peuvent être multiples, par exemple : évolution du taux de participation et des modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus, évolution des comportements sexuels (âge des premiers rapports sexuels, nombre de partenaires, type de pratique sexuelle) avec pour conséquence une augmentation de l'exposition aux HPV.

### **Angleterre**

En Angleterre, une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus a été observée dès le début des années 2000 (soit bien avant l'introduction des vaccins HPV en 2008) chez les femmes âgées de 25 à 35 ans. Une augmentation a également été observée chez les femmes âgées de 20 à 24 ans. Toutefois cette dernière augmentation a été mise en relation avec les changements dans la stratégie de dépistage avec l'abaissement de l'âge de la première invitation au dépistage de 25 ans à 24,5 ans (22). Les données publiées montrent l'absence d'augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus pour les femmes de moins de 24,5 ans.

⇒ [Données d'incidence en Angleterre](#)

### **Japon**

Au Japon, l'incidence du cancer du col de l'utérus est en augmentation depuis la fin des années 1990 chez les femmes âgées de 20 à 49 ans, soit avant l'arrivée des vaccins HPV (commercialisés à partir de 2009 et intégrés dans le calendrier vaccinal en 2013). Cette augmentation serait en relation avec un changement dans les comportements sexuels ayant entraîné une augmentation des infections HPV chez les femmes âgées de moins de 50 ans (23).

⇒ [Données d'incidence au Japon](#)

### **Suède**

En Suède, une augmentation de l'incidence du cancer du col a été observée à partir du début des années 2000 chez les femmes âgées de 20 à 39 ans. Pour interpréter ces données il faut considérer que les jeunes femmes âgées de 20-24 ans en 2014 ont été peu vaccinées, et que les femmes vaccinées l'ont surtout été en rattrapage. Au 31/12/2011, la couverture vaccinale était estimée entre 13% et 34% selon l'année de naissance chez les jeunes femmes nées entre 1990 et 1994 (soit âgées de 17 à 21 ans en 2011, et de 20 à 24 ans en 2014) (24). Les femmes vaccinées dans le cadre du programme organisé de vaccination scolaire, mis en place en Suède en 2012 pour les filles âgées de

10-12 ans, entreront dans le dépistage à partir de 2023. Il est encore trop tôt pour observer un impact de la vaccination sur les cancers du col de l'utérus à partir des données des registres.

⇒ [Données d'incidence en Suède](#)

### **Norvège**

En Norvège, il a été observé une augmentation des lésions précancéreuses chez les femmes de 25-69 ans entre 1992 et 2016. Cette augmentation serait liée à une combinaison de facteurs : changement dans les techniques de dépistage (introduction de la cytologie en milieu liquide) et modification des comportements sexuels (25). Aucune de ces femmes n'a été concernée par la vaccination qui a été introduite en 2009 pour les filles âgées de 12 ans. Les premières cohortes de femmes vaccinées à 12 ans entreront dans le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus en 2022. Il est encore trop tôt pour observer un impact de la vaccination sur les cancers du col de l'utérus à partir des données des registres.

⇒ [Données d'incidence en Norvège](#)

### **Australie**

En Australie, une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus a été observée depuis le milieu des années 2000 chez les femmes âgées de 25 à 44 ans. En revanche l'analyse des données sur la période 2007-2014 ne montre pas d'augmentation d'incidence du cancer du col chez les femmes de 20 à 24 ans dont certaines ont pu être vaccinées (essentiellement en rattrapage). Les premières cohortes de femmes vaccinées à 12-13 ans en 2007 entreront dans le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus en 2019/20. Il est encore trop tôt pour observer un impact de la vaccination sur les cancers du col de l'utérus à partir des données des registres.

⇒ [Données d'incidence en Australie](#)

En tout état de cause, les nombres de cancer et les tendances rapportés chez les femmes âgées de moins de 25 ans sont à interpréter avec une grande prudence compte-tenu du très faible nombre de cas dans cette classe d'âge et du délai entre l'infection et le cancer (le plus souvent au-moins 10 ans, rarement inférieur à 8 ans). Un cancer diagnostiqué en 2015 est donc très vraisemblablement lié à une infection antérieure à 2007, année des premières introductions des vaccins HPV chez les adolescentes dans le monde. Dans leur très grande majorité, les cancers diagnostiqués jusqu'en 2015 ne pouvaient donc, pas être évités par la vaccination, y compris chez les femmes vaccinées à partir de 2007. L'impact de la vaccination sera visible dans les prochaines années lorsque les premières jeunes femmes vaccinées entreront dans les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus.

## Références

1. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.
2. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2632-9.
3. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjose S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:19.
4. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1590-600.
5. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032.
6. Smith MA, Liu B, McIntyre P, Menzies R, Dey A, Canfell K. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis*. 2015;211(1):91-9.
7. Cervical screening in Australia. Australian Institute of Health and Welfare, 2018.
8. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23(41).
9. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-80.
10. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1645-51.
11. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151968.

12. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguieres M, Parent Du Chatelet I, et al. Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination on Prevalence of Vaccine Genotypes in Young Sexually Active Women in France. *J Infect Dis.* 2017;215(5):757-63.
13. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519-27.
14. Flagg EW, Torrone EA, Weinstock H. Ecological Association of Human Papillomavirus Vaccination with Cervical Dysplasia Prevalence in the United States, 2007-2014. *Am J Public Health.* 2016;106(12):2211-8.
15. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control.* 2014;25(7):915-22.
16. Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnou I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138(12):2867-74.
17. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, Schafer S, Park IU, Bloch KC, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States - 2008-2012. *Vaccine.* 2015;33(13):1608-13.
18. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 2014;348:g1458.
19. 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.
20. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med.* 2018;55(2):197-204.
21. Meshier D, Soldan K, Lehtinen M, Beddows S, Brisson M, Brotherton JM, et al. Population-Level Effects of Human Papillomavirus Vaccination Programs on Infections with Nonvaccine Genotypes. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(10):1732-40.
22. Castanon A, Sasieni P. Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20-24years in England a cause for concern? *Prev Med.* 2018;107:21-8.



23. Utada M, Chernyavskiy P, Lee WJ, Franceschi S, Sauvaget C, de Gonzalez AB, et al. Increasing risk of uterine cervical cancer among young Japanese women: Comparison of incidence trends in Japan, South Korea and Japanese-Americans between 1985 and 2012. *Int J Cancer*. 2018.
24. Dillner J, Nygard M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, et al. Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine*. 2018;36(26):3820-9.
25. Orumaa, Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: nationwide study from 1992 to 2016