

# Infections HPV : Conséquences et Prévention – Où en est-on en France ?

Jean LEVÊQUE

*Département de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine - CHU Anne de Bretagne*

*Département d'Oncologie Chirurgicale - CRLCC E. Marquis*

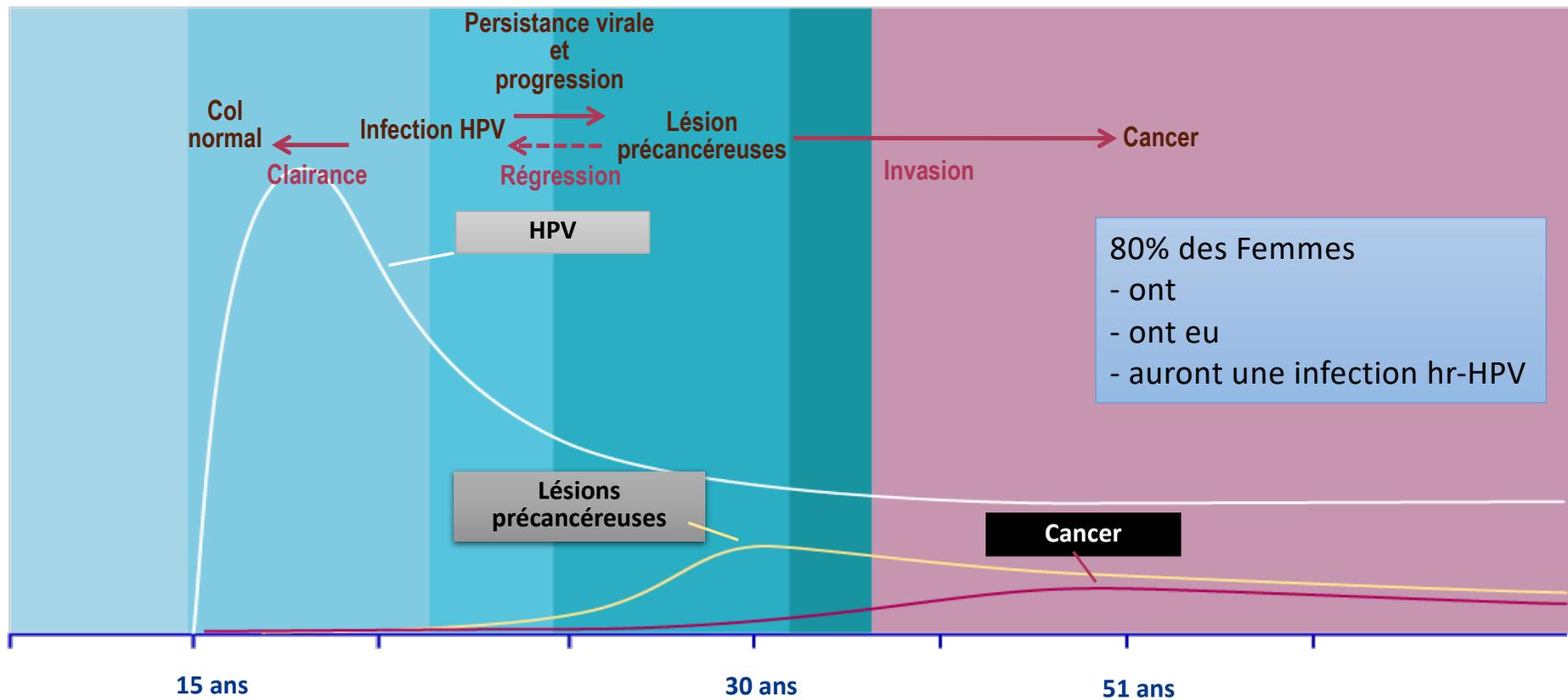
**RENNES**

*Consultant pour MSD Vaccins*



## Les infections HPV

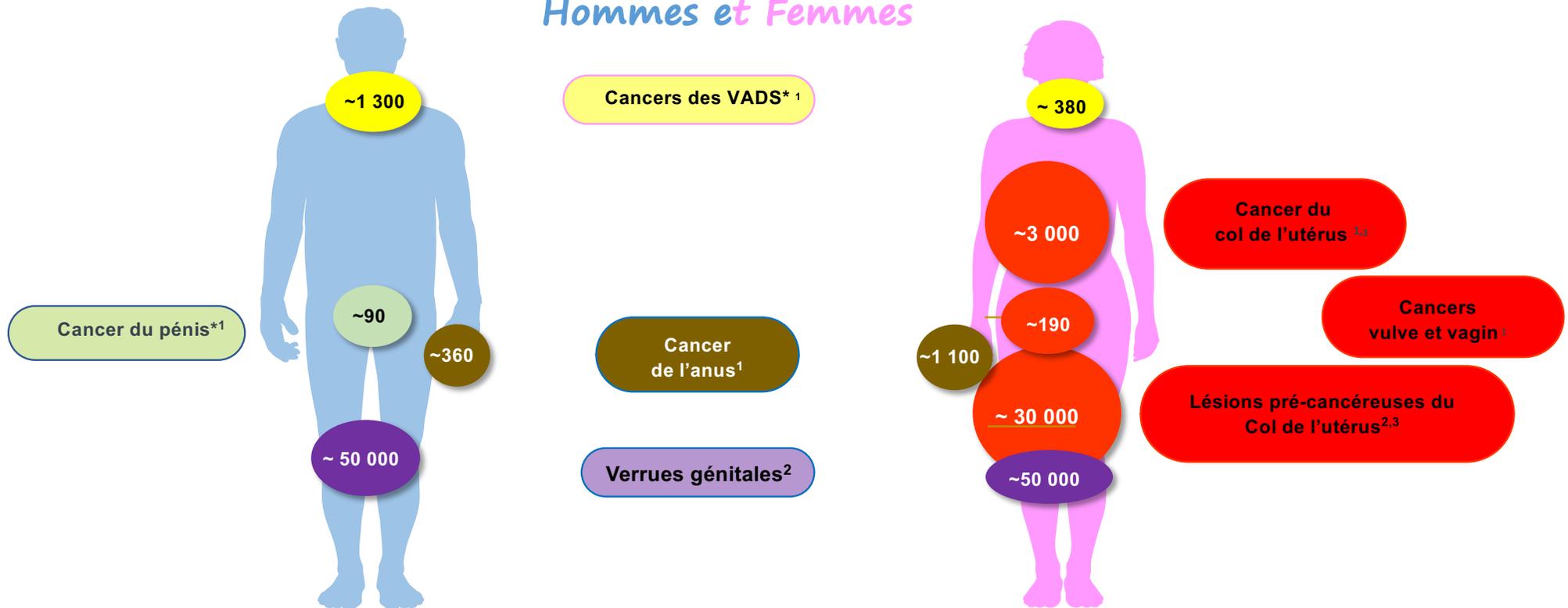
# HPV : de l'infection au cancer



# Lésions HPV-induites en France

*Seules les lésions cervicales sont dépistées...*

## Hommes et Femmes



1- Shield et al 2018. Eur J Epidemiol 2 - Hartwig et al. Papillomavirus Res 2015 3 - INCA . E-cancer. Vaccination anti-HPV et cancer du col de l'utérus. Avril 2017

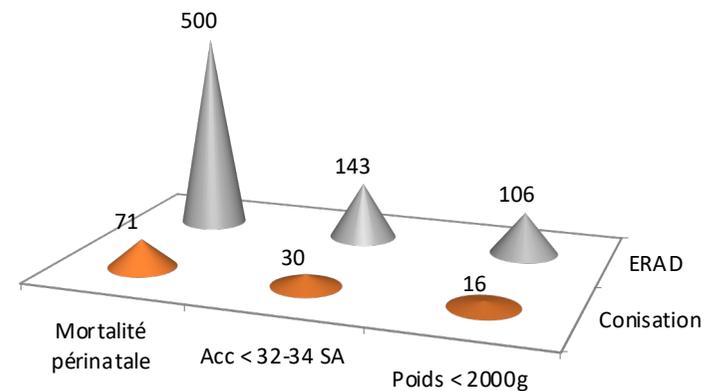
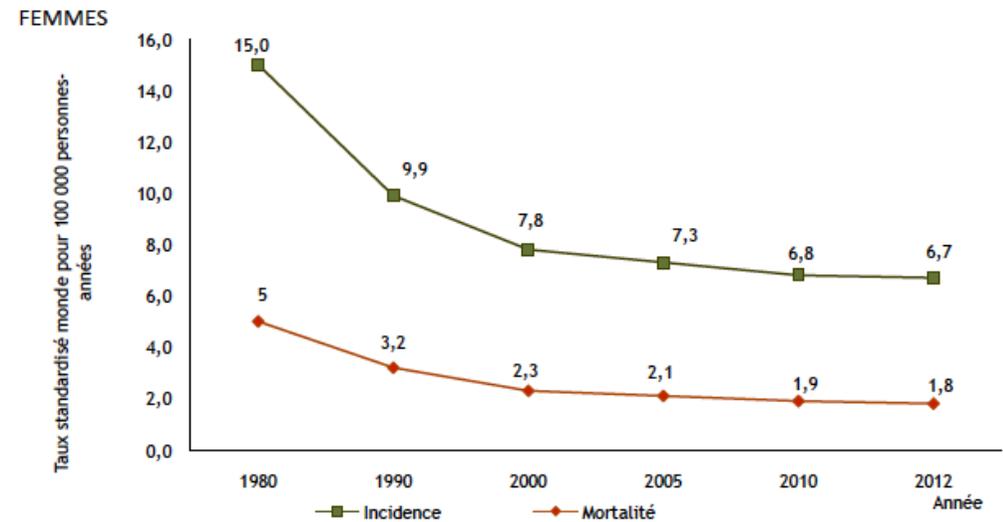
# Projections France pour 2018

- **Cancer Invasif du Col Utérin :**

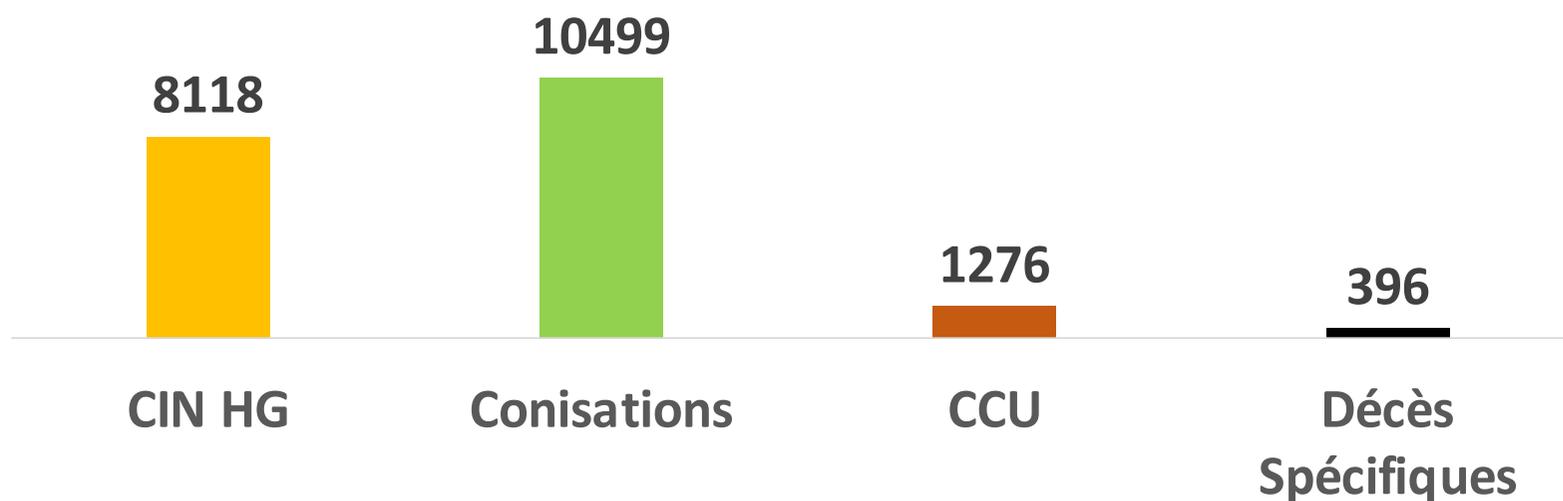
- 2920 cas incidents annuels
- 1197 décès annuels
- Age médian du Diagnostic = 51 ans
- Survie Nette à 5 ans **DIMINUE** :
  - 1989-93 : 68%
  - 2005-10 : 63%

- **Conisations : 35 000 cas en 2016**

- Dont 50% chez les moins de 39 ans
- Âge moyen : 31 ans (= âge de la PGAT en France)
- Conséquences obstétricales →



# Cohorte de 389,003 Femmes non vaccinées dans le cadre du dépistage organisé



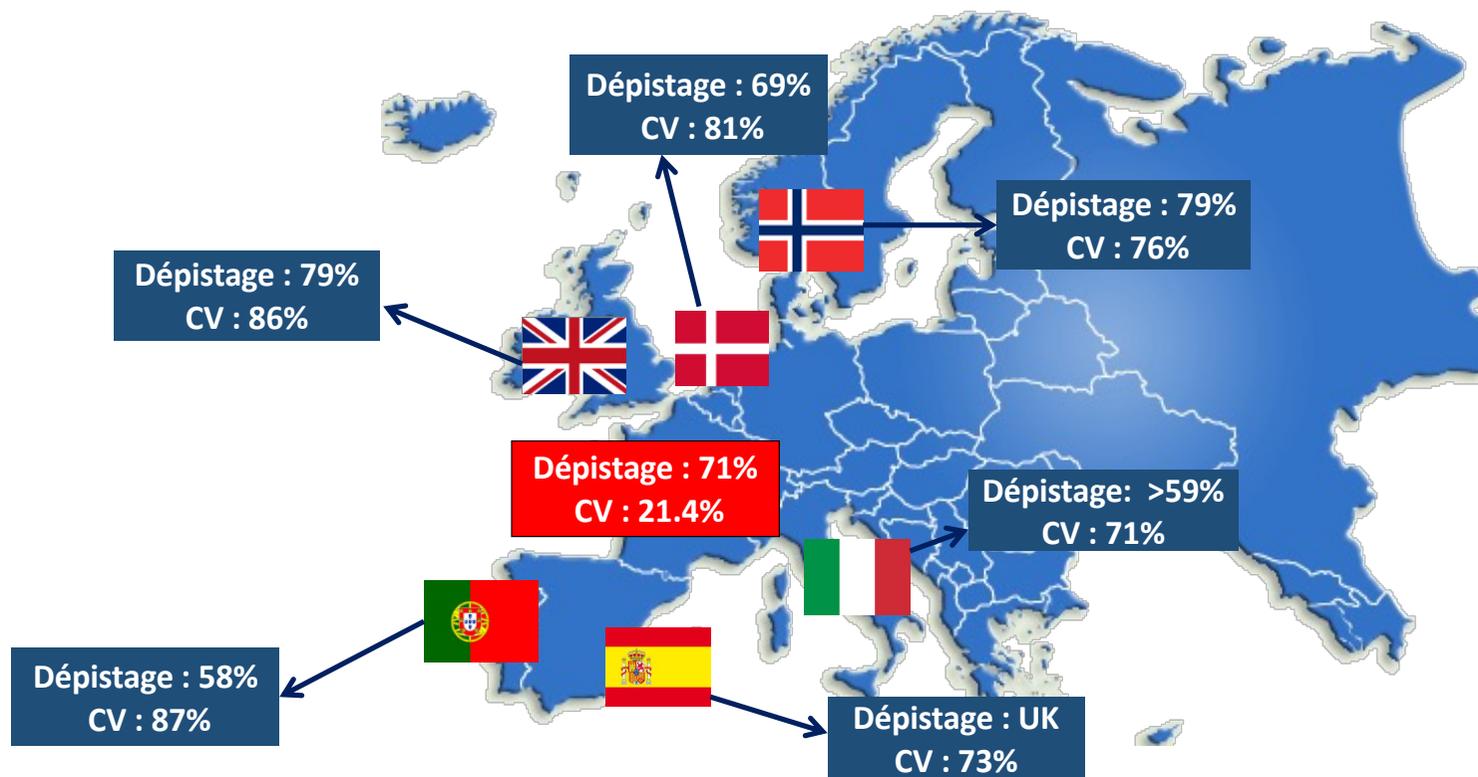
Prévention PRIMAIRE = agir sur agent causal HPV hr

➔ Vaccin prophylactique



Prévention SECONDAIRE = reconnaître et TRAITER les états pré-cancéreux

➔ Frottis Cervico-Utérin



## La Prévention Secondaire :

Frottis Cervico-Utérin et Testing HPV

# Les recommandations France

1<sup>er</sup> frottis à 25 ans

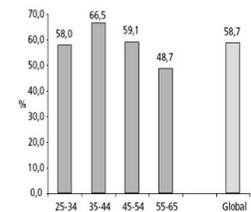
- Contrôle à 26 ans

FCU / 3 ans

- → 65 ans
- chez Femmes
  - Asymptomatiques
  - ayant eu ou ayant des rapports sexuels

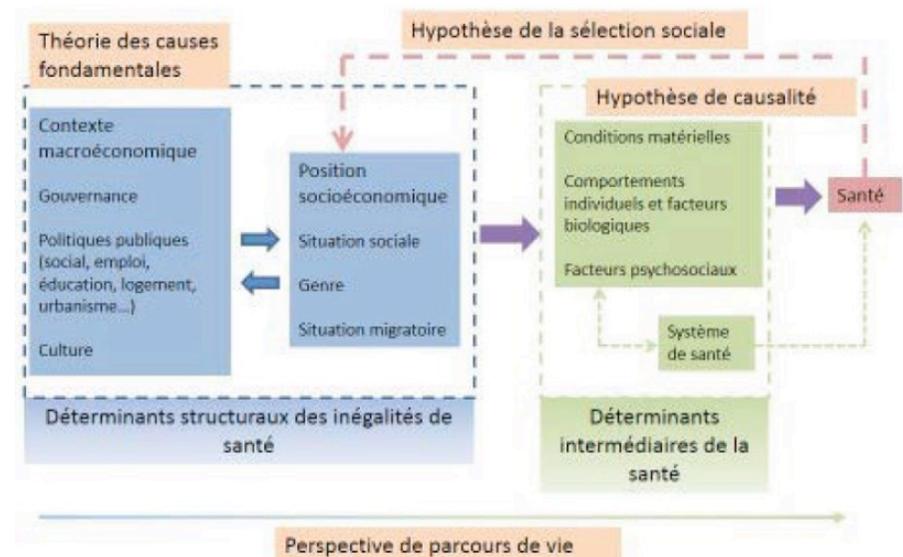
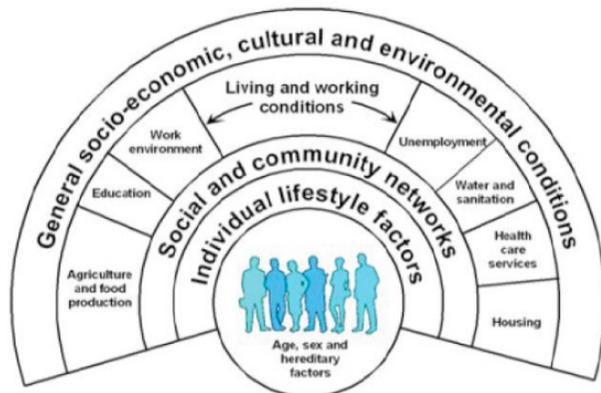
Couverture

- 60% avant 50 ans
- 40% après 50 ans
- Variations selon niveau socio-culturel +++



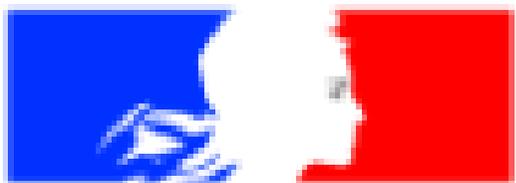
# Les déterminants de la Santé

(modèle de Dahlgren G & Whitehead M – 1991)



# Les Inégalités Sociales de Santé

(modèle de l'OMS)



*Liberté • Égalité • Fraternité*

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

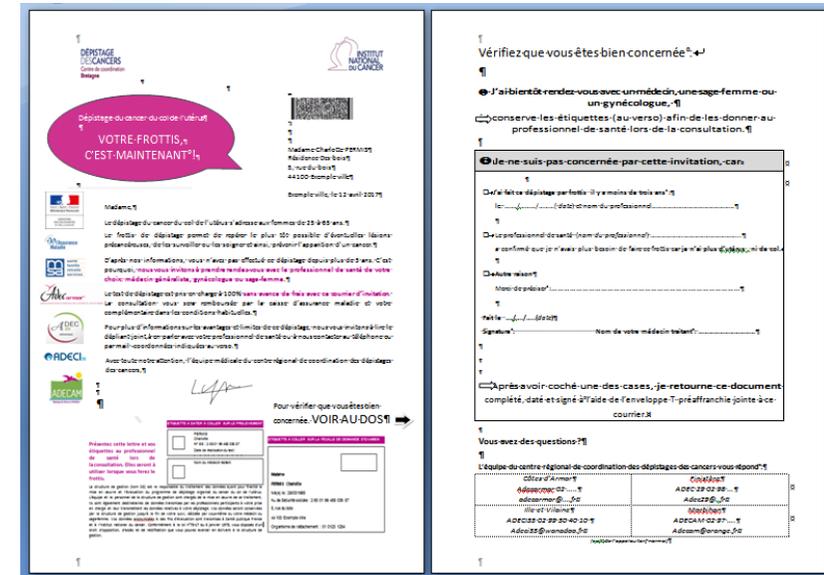
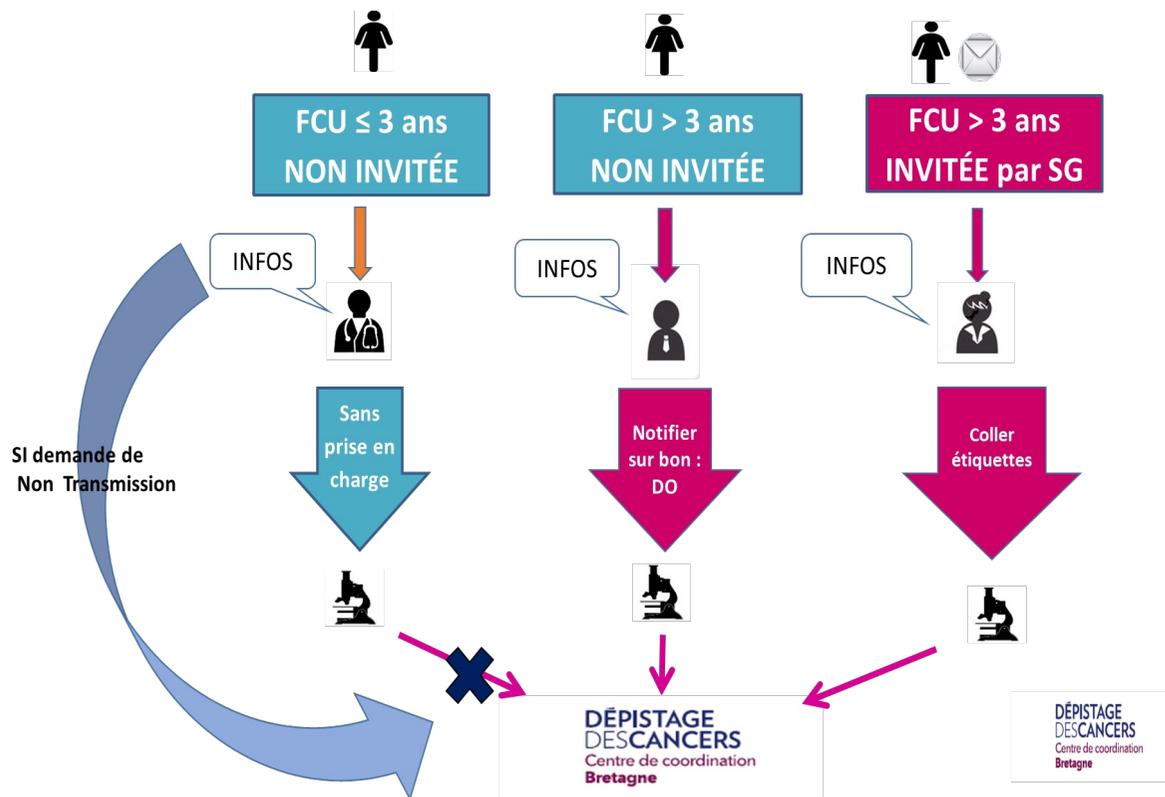
## Selon que vous soyez...

| Localisation             | Position socio-économique<br>(quintiles de l'EDI) | Femmes |               |
|--------------------------|---|--------|---------------|
|                          |   | RR     | [IC 95 %]     |
| Col de l'utérus<br>(C53) | 1 (groupe plus favorisé)                          | 1,00   |               |
|                          | 2   | 1,21   | [1,03 ; 1,41] |
|                          | 3   | 1,27   | [1,08 ; 1,48] |
|                          | 4   | 1,21   | [1,03 ; 1,42] |
|                          | 5 (groupe plus défavorisé)                        | 1,62   | [1,40 ; 1,88] |

- Survie nette à 5 ans : Q1 = 68.2% *versus* Q5 = 56.9%

(de la Fontaine J). (Menvielle, Kulhanova et al. 2018)

# Réponse # 1 : le « DOCCU »



## Objectifs du DOCCU :

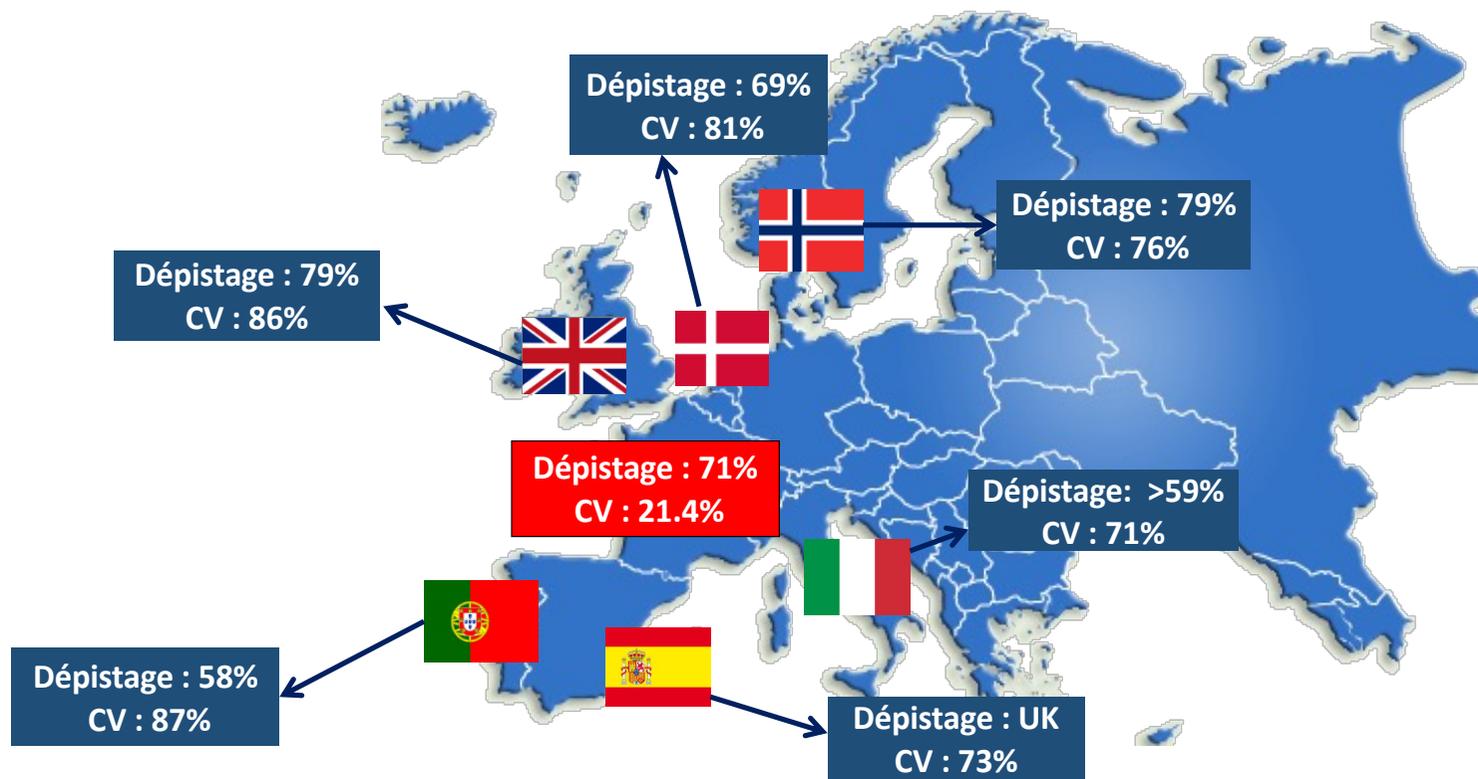
1. Améliorer la couverture :
  - 80%
  - A tout âge
  - Pour toutes
2. Améliorer le suivi de FCU positifs
3. Préfigurer le dépistage Virologique

## Réponse # 2 : le dépistage virologique (2025 ?)

| % <sup>1</sup>   | Se<br>(CIN2+)             | Sp<br>(<CIN1)          | VPP<br>(CIN2+)                                   |
|------------------|---------------------------|------------------------|--|
| <b>Virologie</b> | <b>96.1</b><br>A tout âge | <b>90.7</b><br>↑ / âge | <b>15.5</b><br><35 ans : 17.8<br>> 35 ans : 12.8 |
| Cytologie        | 53<br>↑ / âge             | 96.3<br>↑ / âge        | 20.3<br><35 ans : 23.2<br>> 35 ans : 17.5        |

5 essais européens : Tx de détection relatif (viro vs cyto) CIN2+ : 1.58 [1.36-1.83]

(Cuzick, Clavel et al. 2006). (Arbyn, Ronco et al. 2009)



**La Prévention Primaire :**

**Vaccins HPV**

# Vaccins disponibles 2019

## VACCIN QUADRIVALENT (v4 HPV)

[11-13 ans] : 2 doses à 6 mois  
[14 - 19 ans] : 3 doses à 0, 1/2, 6 mois

AAHS  
0,225 mg\*

6

20 µg

11

40 µg

16

40 µg

18

20 µg

## VACCIN BIVALENT (v2 HPV)

AS04  
0,5 mg\*

16

20 µg

18

20 µg

## VACCIN NONAVALENT (v9 HPV)

[11-13 ans] : 2 doses à 6 mois  
[14 - 19 ans] : 3 doses à 0, 1/2, 6 mois

AAHS  
0,5 mg\*

6

30 µg

11

40 µg

16

60 µg

18

40 µg

31

20 µg

33

20 µg

45

20 µg

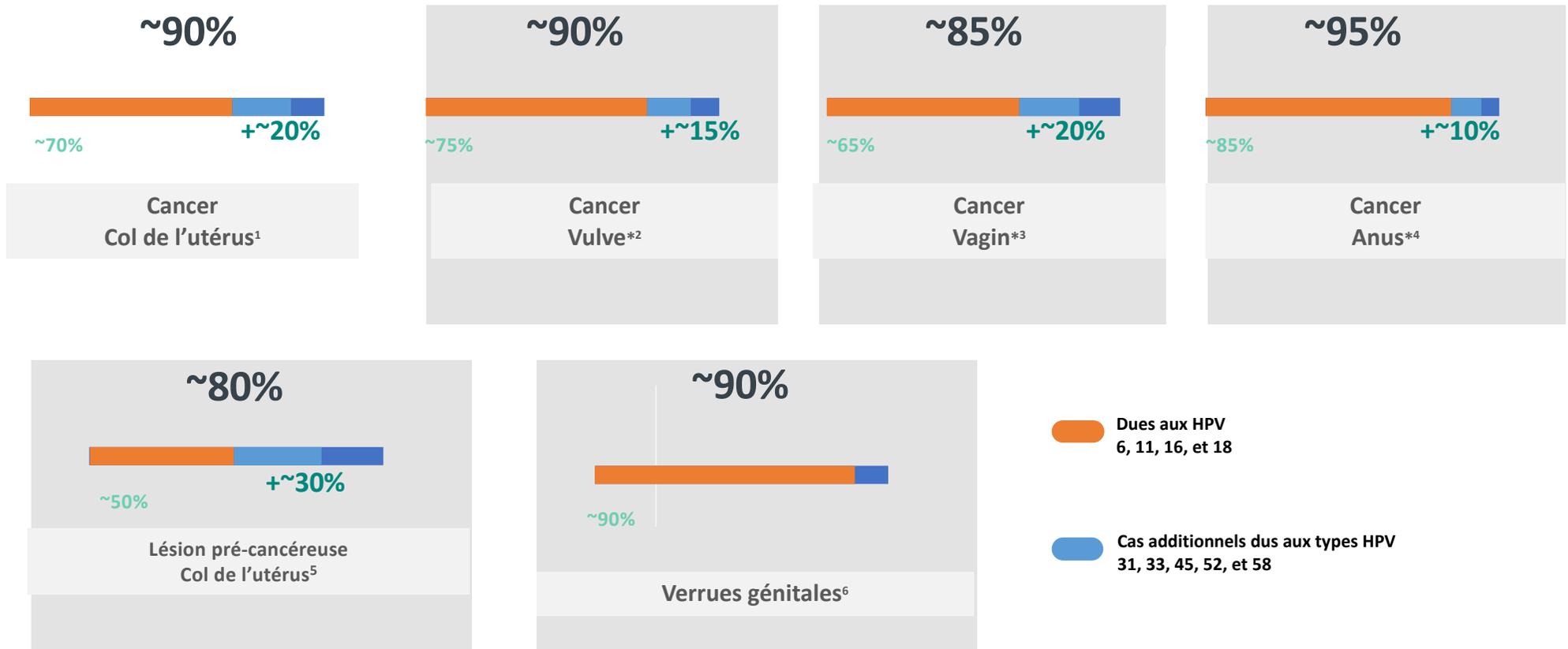
52

20 µg

58

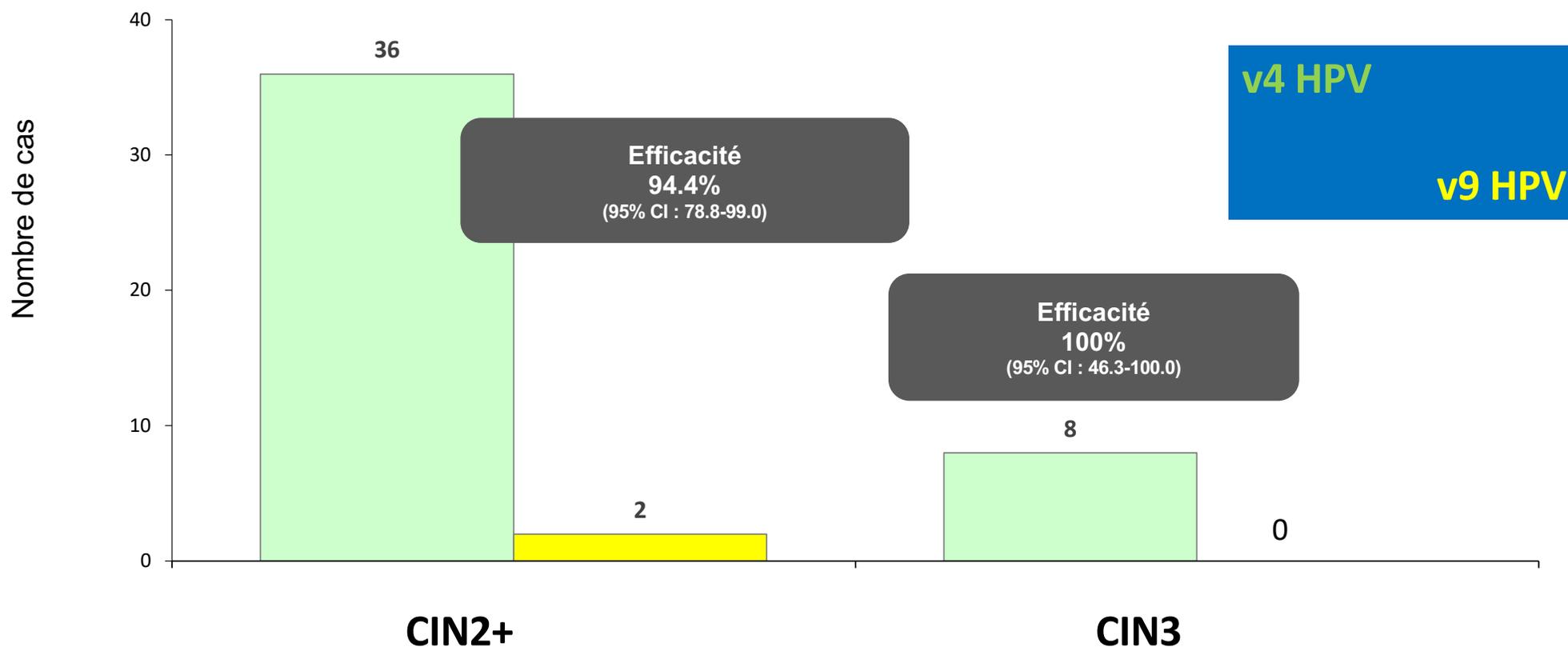
20 µg

# Parts respectives des HPV



1. de San Jose S. Lancet Oncol 2010. 2. de San Jose S. Eur J Cancer 2013 3. Alemany I. Eur J Cancer 2014 4. Alemany I. Eur J cancer 2015 45. Joura EA. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014 6. Garland SM. J Infect Dis 2009D

# v9 HPV > v4 HPV en prévention des CIN HG liées à HPV [6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]



## v9 HPV mieux que v4 HPV en prévention des lésions liées à HPV [6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]

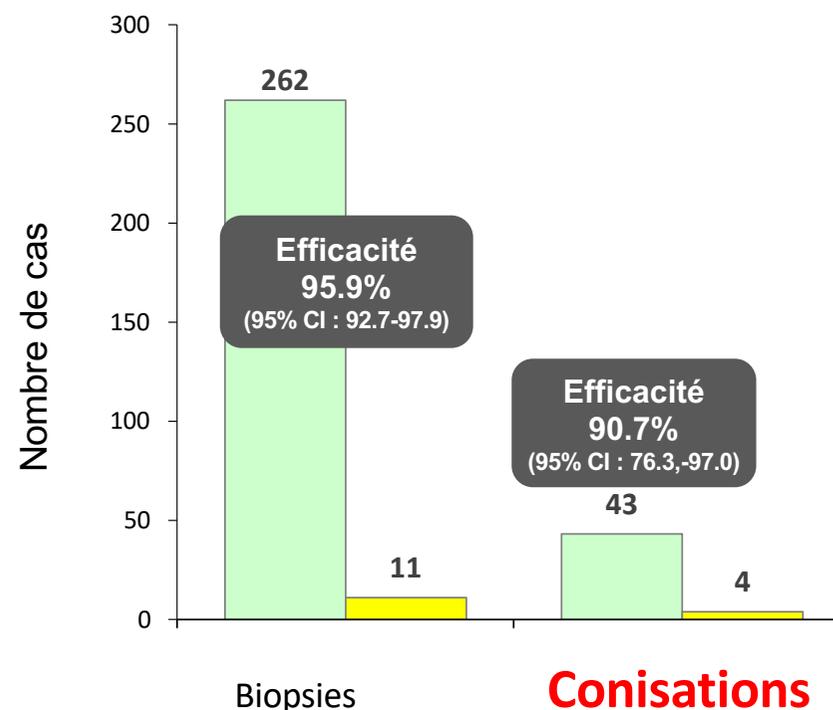
En France :

- 35,000 conisations / an
- Vécues avec culpabilité...
- 1 accident obstétrical / 500 conisations

→ Le dépistage :

- Celui des lésions pré-malignes
- ... qu'il faut coniser

→ Sans oublier les autres localisations non dépistées



# v4 HPV : preuves sur le CANCER INVASIF

- **CANCERS HPV** : Cohorte V = 9,529 vs non V. = 17,838 (Finland)

| Malignancy                          | HPV vaccinated women |          |               | Non-HPV vaccinated women |          |                |
|-------------------------------------|----------------------|----------|---------------|--------------------------|----------|----------------|
|                                     | Person years         | <i>n</i> | Rate (95% CI) | Person years             | <i>n</i> | Rate (95% CI)  |
| Cervix cancer                       | 65,656               | 0        | –             | 124,245                  | 8        | 6.4 (3.2, 13)  |
| Vulva cancer                        | 65,656               | 0        | –             | 124,245                  | 1        | 0.8 (0.1, 5.7) |
| Oropharyngeal cancer                | 65,656               | 0        | –             | 124,245                  | 1        | 0.8 (0.1, 5.7) |
| Other HPV cancers <sup>1</sup>      | 65,656               | 0        | –             | 124,245                  | 0        | –              |
| All HPV associated invasive cancers | 65,656               | 0        | –             | 124,245                  | 10       | 8.0 (4.3, 15)  |

➔ **Efficacité relative = 100% [95%IC : 16-100]**

# Avis du Haut Comité Santé Publique

## Jeunes filles immunocompétentes

**11 à 14 ans révolus**

**2 doses**  
de 0,5 ml

**Espacées de 6 à 13 mois**

**15 à 19 ans révolus**

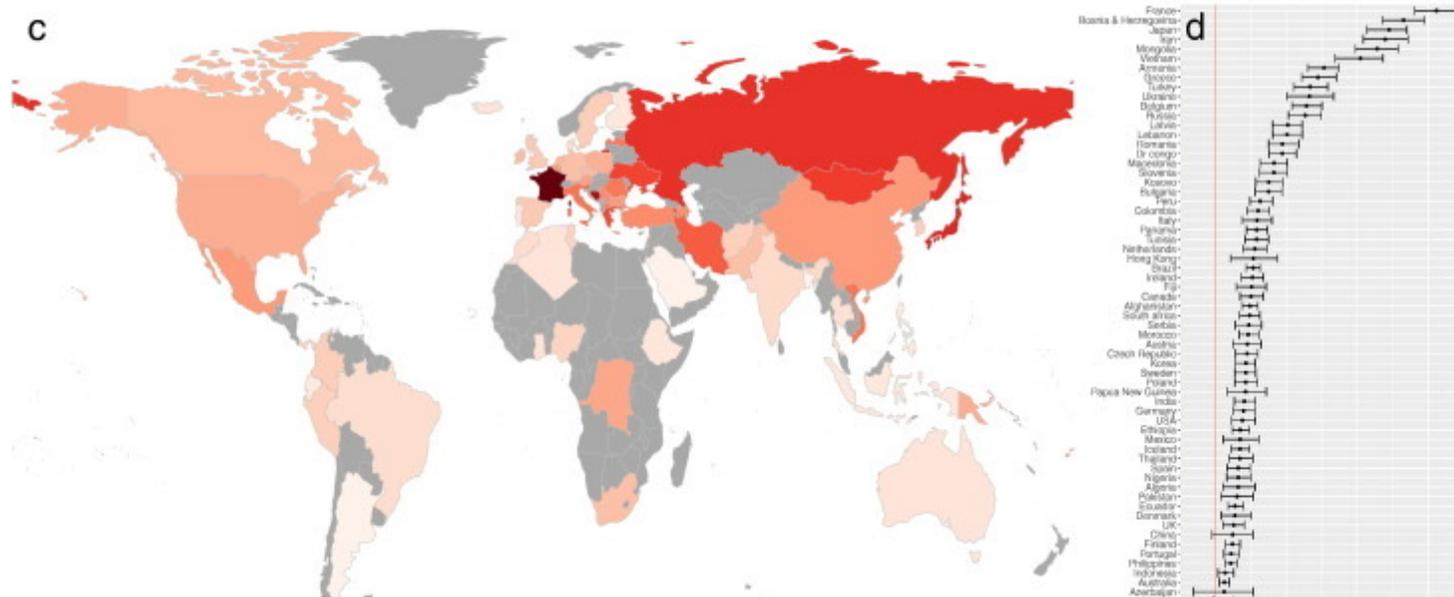
**3 doses**  
de 0,5 ml à

**0, 2, 6 mois**

Chez les jeunes filles et les jeunes femmes **non vaccinées antérieurement**, le Haut Conseil de Santé Public recommande d'initier la vaccination HPV avec le vaccin HPV 9-valent

*Chez les jeunes filles et femmes ayant déjà initié un schéma vaccinal avec le vaccin HPV bi ou quadrivalent, la vaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.*

# Vaccination : l'exception française



**Monde = 13% de septiques vis-à-vis de la vaccination (67 pays)**

**France = 41% de septiques vis-à-vis de la vaccination**

# Et pourtant... modélisation France

- Paramètres du modèle :
  - Vaccination v9 HPV 2 doses entre 11 – 14 ans
  - Efficacité vaccin : 97% vis-à-vis de génotypes responsables de 88.3% des CCU
  - Intégration de taux de couverture [vaccin et dépistage] selon CMU-c *versus* non CMU
  - Dépistage : FCV 25 ans puis Test Virologique / 5 ans à partir de 35 ans
  - Durée de protection : 20 ans ou vie entière
  - Scenarii : CV = 24.1% (France 2017) - 50% (US) – 70% (New Zealand) – 85% (UK, Portugal)
- Coût du vaccin :
  - 324.16 € / femme vaccinée (vaccin + 2 Cs)
  - Communication grand public
- Hors Champ : autres localisations – immunité de troupeau – coûts de conisation...

# Résultats de la modélisation : *Cohorte de 389,003 Femmes non vaccinées*

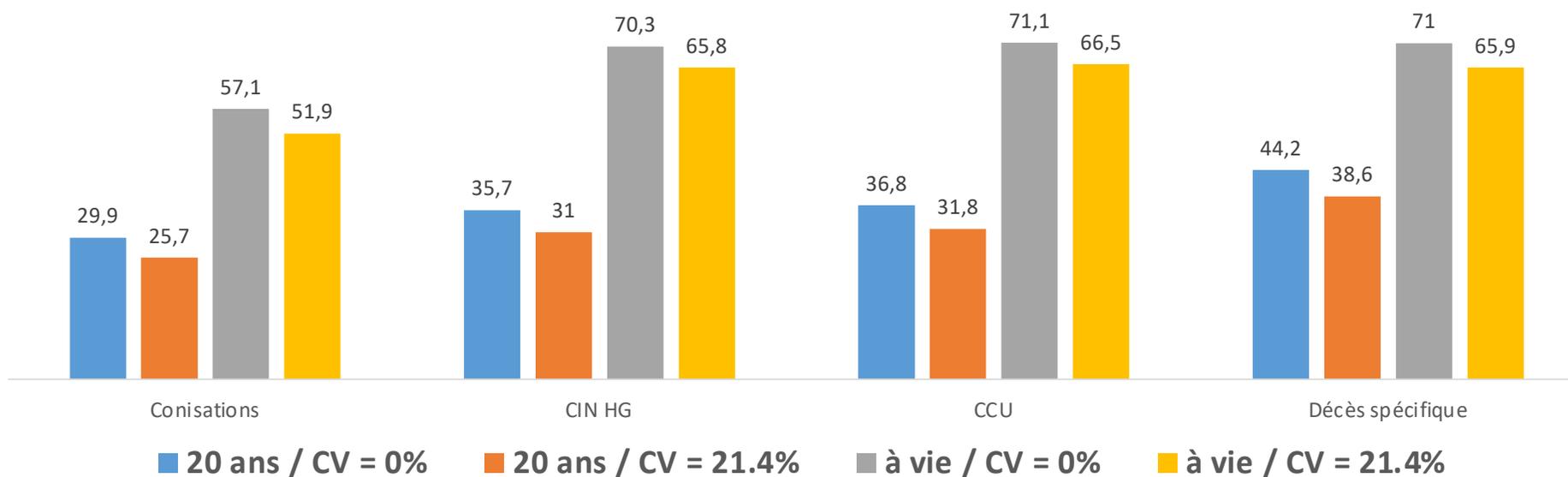
| CV = 85% et inégalités corrigées | Protection 20 ans |              | Protection à Vie |              |
|----------------------------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|
| <b>CONISATIONS</b>               |                   |              |                  |              |
| / CV = 0%                        | 3139 / 10499      | <b>29.9%</b> | 5992 / 10499     | <b>57.1%</b> |
| / CV = 21.4%                     | 2546 / 9906       | <b>25.7%</b> | 4863 / 9370      | <b>51.9%</b> |
| <b>CIN HG</b>                    |                   |              |                  |              |
| / CV = 0%                        | 2900 / 8118       | <b>35.7%</b> | 5711 / 8118      | <b>70.3%</b> |
| / CV = 21.4%                     | 2347 / 7565       | <b>31%</b>   | 4632 / 7039      | <b>65.8%</b> |
| <b>CCU</b>                       |                   |              |                  |              |
| / CV = 0%                        | 470 / 1276        | <b>36.8%</b> | 907 / 1276       | <b>71.1%</b> |
| / CV = 21.4%                     | 377 / 1183        | <b>31.8%</b> | 731 / 1100       | <b>66.5%</b> |
| <b>Décès spécifique</b>          |                   |              |                  |              |
| / CV = 0%                        | 175 / 396         | <b>44.2%</b> | 281 / 396        | <b>71.0%</b> |
| / CV = 21.4%                     | 139 / 360         | <b>38.6%</b> | 222 / 337        | <b>65.9%</b> |

(INCa 2019)

# Résultats quantitatifs de la modélisation : *réduction (%)*

Cohorte de 389,003 Femmes non vaccinées

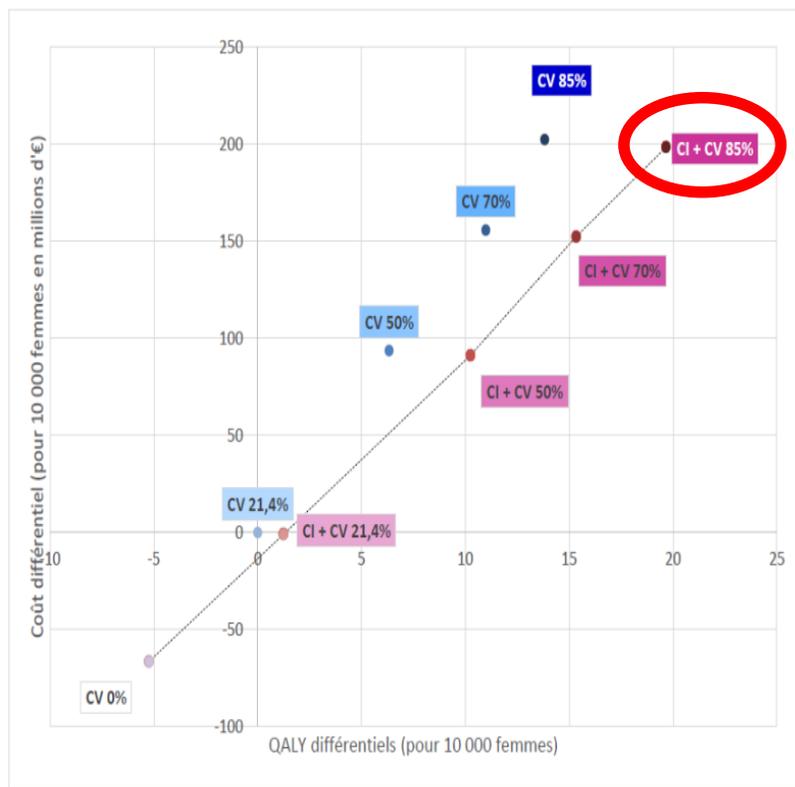
Situation idéale (**CV vaccinale = 85%** et **disparition des inégalités**) selon durée de protection vaccinale (20 ans et à vie) par rapport à pas de vaccin et couverture vaccinale de 21.4%



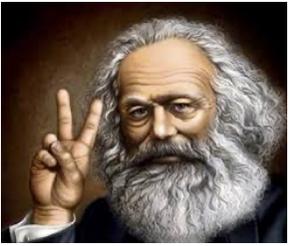
(INCa 2019)

## Résultats qualitatifs de la modélisation :

*ratio différentiel = [ $< 15\ 000\text{€} / \text{Quality Adjusted Life Year}$ ]*



- Seuil d'efficience = 30 à 40 000 € / QALY
- Par rapport à la CV = 21.4% avec [CV = 85% + réduction des inégalités] :
  - Gain de 19.6 QALY / 10 000 Femmes
  - Coût / cancer évité = 6315 €



## T H M : «Le Social, une Vertu Capitaliste ? »

- En 2019 : le dépistage opportuniste du cancer du col ne suffit plus
- Il faut une politique volontariste :
  1. Organiser le dépistage et la vaccination
  2. Supprimer les inégalités sociales = gagner de l'argent (*toutes et ... tous ?*)

Merci de votre  
attention...

