



DOSSIER DE PRESSE

De nouvelles recommandations dans la prévention du cancer du col de l'utérus

Marly-le-Roi, le 02 février 2011

Contacts Presse

Presse-Papiers

Catherine Gros / Sophie Matos

Tél : 01 46 99 69 69

catherine.gros@pressepapiers.fr

sophie.matos@pressepapiers.fr

Laboratoire GlaxoSmithKline

Laurence Mertz-Goussu / Sophie Durand

Tél : 01 39 17 84 92

laurence.l.mertz@gsk.com

sophie.s.durand@gsk.com

SOMMAIRE

Dossier de presse

- **Le cancer du col de l'utérus, priorité de santé publique**
 - **Epidémiologie du cancer du col de l'utérus**
- **De l'infection à papillomavirus Humain (HPV) au cancer du col de l'utérus**
 - **Les papillomavirus humains (HPV)**
 - **L'infection à papillomavirus humains (HPV)**
 - **L'évolution des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus**
- **La prévention du cancer du col de l'utérus :**
 - **Le dépistage par frottis cervico-utérin**
 - **La vaccination**
- **La vaccination par le vaccin Cervarix[®]**
 - **Le vaccin**
 - **Résultats d'efficacité lors des études cliniques**
 - **Persistance à long terme des taux d'anticorps**
 - **La tolérance**
- **Annexes :**
 - **Lexique**
 - **Mentions légales Cervarix[®]**
 - **Avis du HCSP relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans- 17 décembre 2010**

Le cancer du col de l'utérus, priorité de santé publique

En France, près de 3 femmes par jour meurent encore d'un cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus constitue une priorité de santé publique à l'origine d'une morbi-mortalité importante. La prise en charge des lésions précancéreuses et le traitement du cancer du col sont lourds avec un impact obstétrical pouvant être majeur. Le retentissement émotionnel est fréquent. En effet, la découverte d'un frottis anormal génère stress, anxiété et incompréhension chez les femmes (*French DP, 2004*).

Face à cet enjeu de santé publique, les autorités françaises réaffirment leur volonté de faire de la lutte contre le cancer du col une priorité à travers le plan cancer 2009-2013 avec des recommandations de bonnes pratiques pour un dépistage organisé (*Plan Cancer, 2009*).

Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec en 2005 :

- plus de 500 000 nouveaux cas estimés dans le monde
- près de 260 000 décès dont la majorité dans les pays en développement où il représentait la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine (*Duport N, 2008*).

La même année en France, on estimait à 3 068 le nombre de nouveaux cas, le situant au 10^{ème} rang des cancers chez la femme (*Duport N, 2008*) et on regrettait encore 1000 décès par an liés à ce cancer.

Le cancer du col de l'utérus est un cancer de la femme jeune, le pic d'incidence est atteint autour de 40 ans.

Grâce au dépistage, l'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 avec une décroissance annuelle de l'ordre de 3% (*Belot A et al, 2008*). Cependant, un ralentissement de cette décroissance est observé depuis 2000 d'où la nécessité de mieux organiser la prévention de ce cancer (*Duport N, 2008*).

En résumé :

- **Le cancer du col de l'utérus est une priorité de santé publique et les autorités françaises ont affirmé leur volonté de lutter efficacement contre cette pathologie**
- **3000 nouveaux cas de cancer du col par an et encore près de 3 décès par jour en France**
- **C'est un cancer de la femme jeune avec un pic d'incidence à 40 ans**

De l'infection à papillomavirus Humain (HPV) au cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est un cancer d'origine infectieuse d'évolution lente, lié à une infection persistante par un virus oncogène de la famille des papillomavirus humains (HPV) qui peut évoluer vers une lésion précancéreuse puis cancéreuse du col utérin (*Duport N, 2008*).

Les papillomavirus humains (HPV)

Les HPV sont des virus à ADN de petite taille qui infectent la peau et les muqueuses. Près de 100 papillomavirus humains ont été identifiés dont environ 45 spécifiques des muqueuses ano-génitales. Parmi eux, seuls 18 sont considérés à haut risque oncogène pour le col utérin dont 12 de façon bien établie (*Duport N, 2008*).

On distingue donc :

- **les HPV non oncogènes** parmi lesquels les HPV 6 et 11, responsables de lésions bénignes telles que les verrues génitales ou condylomes
- **les HPV oncogènes** parmi lesquels les HPV 16, 18, 31, 33, 45 responsables de lésions précancéreuses ou lésions de haut grade et de cancer du col (*Smith JS, 2007*)

L'infection à papillomavirus humain (HPV)

Le virus HPV est transmis préférentiellement par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports: c'est l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente au monde (*Duport N, 2008*).

Près de 75% des femmes de 15 à 44 ans sexuellement actives ont rencontré ou rencontreront le virus à un moment de leur vie sexuelle (*Duport N, 2008*).

Cette infection est dans la grande majorité des cas inapparente, le virus étant éliminé spontanément par le système immunitaire.

Mais dans certains cas, ce virus peut échapper au système immunitaire, entraînant la persistance de l'infection à l'origine du développement de lésions intra-épithéliales du col de l'utérus qui peuvent évoluer vers des lésions plus sévères de haut grade voire vers le cancer du col de l'utérus (*Stanley M, 2008*). Il est établi que les infections persistantes par des HPV oncogènes sont étroitement corrélées à la survenue des cancers du col : l'ADN des HPV y est retrouvé dans presque 100% des cas (*Parkin DM, 2006*).

Parmi les HPV oncogènes, les HPV16 et 18 sont les types les plus carcinogènes, responsables à eux seuls **de plus de 50% des lésions pré-cancéreuses CIN2+** et de 70% des cancers du col dans le monde (*Smith JS, 2007*).

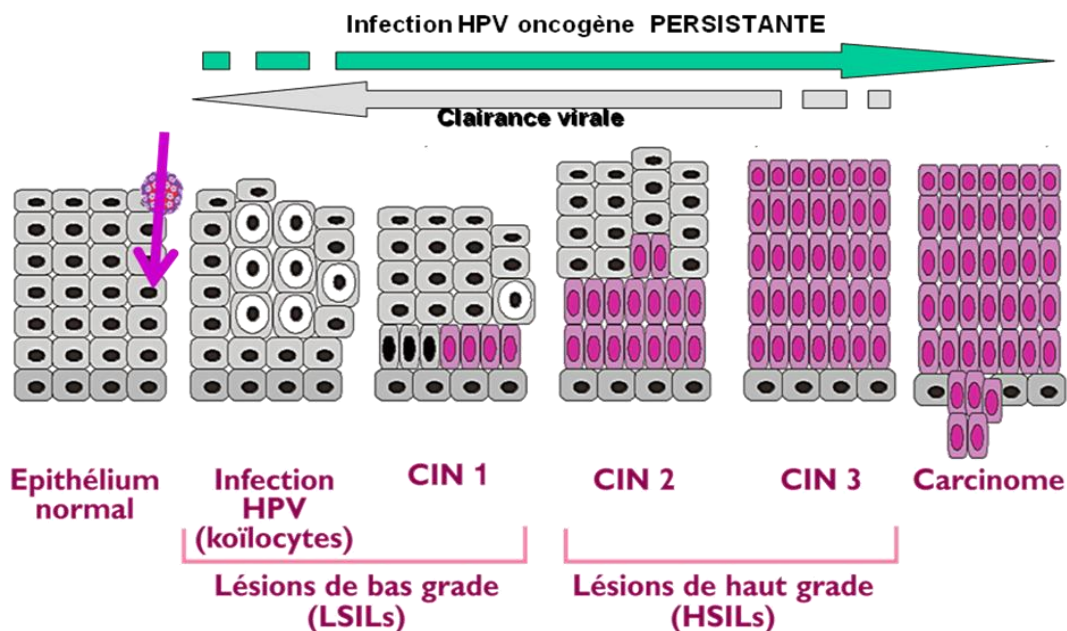
Après les HPV 16 et 18, on retrouve les types HPV 33, 45 et 31 moins fréquents mais dont la responsabilité dans l'apparition des lésions précancéreuses et cancéreuses du col est avérée. Les HPV 16, 18, 31, 33 et 45 représentent plus de 80% des types impliqués dans les cancers du col de l'utérus dans le monde (*Smith JS, 2007*). Dans les dernières données de la littérature sur la distribution des génotypes des HPV, ce chiffre atteint 86%, notamment pour les cancers du col de l'utérus en Europe (*de Sanjose S, 2010*).

La prévention de la transmission de l'HPV est difficile : les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent au niveau de toute la zone ano-génitale non recouverte par le préservatif (*Duport N, 2008*).

L'évolution des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

L'évolution de la maladie est lente et il peut s'écouler jusqu'à 15 ans entre l'infection par un HPV oncogène et l'apparition des lésions (*Duport N, 2008*). La découverte d'anomalies cytologiques à la suite d'un frottis conduit à des investigations reposant sur une surveillance comme la répétition du frottis, la recherche de l'ADN d'un HPV oncogène et/ou une colposcopie-biopsie, et à la mise en place d'un traitement adapté comme un curetage de l'endocol, une conisation, selon une démarche diagnostique établie (*ANAES, 2002*).

La maladie évolue et passe généralement par plusieurs stades ou néoplasies intraépithéliales (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) pouvant être dépistés par le frottis. Selon la sévérité (la hauteur de l'atteinte de l'épithélium) on détermine les CIN de grade 1, 2 et 3, les deux derniers stades correspondent à des lésions pré-cancéreuses (*Duport N, 2008*).



Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus Rôle primordial de l'infection persistante (Moscicki A B, 2006)

Environ 25 000 conisations sont effectuées chaque année en France (*Marchetta J, 2009 ; Bergeron C, 2007*) chez des femmes de plus en plus jeunes (moyenne d'âge passée en dessous de 30 ans). L'impact de cette prise en charge est à la fois émotionnel (stress, anxiété, problèmes relationnels) et obstétrical avec un risque accru de rupture prématurée des membranes, d'accouchements prématurés, et de césariennes (*French DP, 2004 ; Marchetta J, 2009*).

Avec les types HPV 16 et 18, le 45 joue un rôle prépondérant dans l'apparition d'une forme particulièrement grave de cancer du col, l'adénocarcinome, difficilement accessible par le frottis (*Smith JS, 2007 ; Tranbaloc P, 2002*).

La persistance des HPV oncogènes peut également conduire au développement d'autres cancers notamment au niveau de la vulve, du vagin, du canal anal et de la sphère oropharyngée mais le cancer du col reste celui dont l'enjeu de santé publique est le plus fort

avec 492 800 cas dans le monde et une imputabilité aux HPV de 100%. L'incidence des autres cancers est bien plus faible et l'imputabilité aux HPV est moindre (*Parkin DM, 2006*).

Cancers	Nombre de cas dans le monde /an	% liés aux HPV
Col de l'utérus	492 800	100
Anal	15 900	90
Vulvo-vaginal	40 000	40
Bouche	98 400	3
Oropharynx	9 600	12

Fréquence des cancers anogénitaux et oropharyngés chez la femme (Parkin DM, 2006).

En résumé :

- Le Papillomavirus humain (HPV) est transmis par voie sexuelle, 75% des femmes de 15 à 44 ans sexuellement actives l'ont rencontré ou le rencontreront au cours de leur vie.
- L'infection persistante par un HPV oncogène est une étape nécessaire au développement des lésions précancéreuses (CIN2+) et cancéreuses du col de l'utérus.
- Les HPV oncogènes 16 et 18 sont responsables de 52% des lésions pré-cancéreuses (CIN2+) du col de l'utérus.
- Les 5 types d'HPV oncogènes 16, 18, 31, 33 et 45 sont responsables de plus de 85% des cancers du col de l'utérus en Europe.

La prévention du cancer du col de l'utérus

Le dépistage et la vaccination sont deux stratégies complémentaires

La prévention du cancer du col de l'utérus repose à la fois sur le dépistage et sur la vaccination.

➤ Le dépistage par frottis cervico-utérin

La prévention secondaire par le dépistage consiste à repérer le plus précocement possible les anomalies du col. Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-utérin (*Duport N, 2008*).

Le frottis est recommandé par l'ANAES, pour les femmes de 25 ans à 65 ans à la fréquence d'un frottis tous les 3 ans, après 2 frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle (*ANAES, 2004*).

On estime à 6 millions le nombre de frottis réalisés en France (*ANAES, 2004*). En France, le dépistage est individuel, spontané, non organisé. Cependant, des projets expérimentaux sont mis en œuvre dans 5 départements (Isère, Martinique, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Doubs) afin d'évaluer des programmes pilotes de dépistage organisé (*Bergeron C, 2006 ; ANAES, 2004*). Les résultats de ces projets ont amené la Haute Autorité de Santé à recommander d'élargir le dépistage organisé au plan national (*Communiqué de Presse HAS, 2010*). Le Plan Cancer 2009-2013 mobilise une série d'actions pour améliorer la stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus (*Plan cancer 2009*).

Depuis plusieurs années, l'incidence du cancer du col en France a diminué mais cette décroissance a tendance à se ralentir depuis 2000 et ce malgré le dépistage (*Duport N, 2008*). Cette méthode de prévention présente, en effet, certaines limites notamment l'insuffisance du taux de couverture de la population cible – **plus de 50% des femmes ne seraient pas correctement dépistées** (*Communiqué de presse HAS, 2010*) - un rythme de dépistage hétérogène, l'existence de disparités régionales importantes (*ANAES, 2004*) et une sensibilité limitée du test (*Tranbaloc P, 2002*).

La HAS rappelle enfin que le dépistage et la vaccination se complètent. La vaccination ne doit pas conduire à relâcher l'effort de dépistage (*Communiqué de presse HAS, 2010*).

➤ La vaccination

La prévention primaire par la vaccination des jeunes filles et jeunes femmes a montré son efficacité en prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Le Haut Conseil de Santé Publique (*HCSP, 9 mars 2007*) recommande la vaccination des jeunes filles de 14 ans, et également des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Dans son avis du 14 décembre 2007, le Haut Conseil de Santé Publique recommandait sur la base des données disponibles à l'époque, l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent par rapport au bivalent, en raison de l'absence de prévention des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 par le vaccin bivalent, l'absence de démonstration d'efficacité sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2+, d'une efficacité non formellement démontrée

bien que vraisemblable sur les CIN 2+ liés au génotype 18, de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04. Le Haut Conseil de Santé Publique constatait enfin, que les données disponibles concernant le vaccin bivalent étaient insuffisantes pour évaluer si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.

Il stipulait que cet avis serait reconsidéré en fonction de nouvelles données.

En août 2010, l'autorisation de mise sur le marché européenne du vaccin bivalent a été modifiée sur la base des résultats de l'analyse finale de l'étude d'efficacité HPV-008 PATRICIA (Résumé des caractéristiques Produit Cervarix[®], Août 2010).

Suite à la mise à disposition de ces nouvelles données, le Haut Conseil de Santé Publique s'est auto-saisi et après avis du Comité Technique des Vaccinations, souligne :

- que les deux vaccins ont montré leur effet protecteur contre les lésions CIN2 ou plus liées aux génotypes 16 et 18
- que le vaccin quadrivalent a montré de plus une efficacité dans la prévention des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN), des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus et VaIN 2 ou plus)
- que les données disponibles sont en faveur d'une plus grande capacité du vaccin bivalent à induire une protection croisée vis-à-vis de certains autres types d'HPV oncogènes que les HPV 16 et 18
- que les données cliniques de tolérance de l'adjuvant AS04 contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes.

Enfin, le Haut Conseil de Santé Publique considère que dans l'état actuel des connaissances, et dans le cadre de la stratégie de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans, il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle l'un des deux vaccins (Avis HCSP, 17 décembre 2010).

Une couverture vaccinale encore insuffisante

De plus, le Haut Conseil de Santé Publique note dans ce nouvel avis que la couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans reste insuffisante à ce jour : seules 23% des jeunes filles ayant eu 15 ans en 2009 ont reçu trois doses de vaccin HPV et 38% de ces mêmes jeunes filles avaient reçu au moins une dose (Avis HCSP, 2010 – Annexe 3). Devant ce constat, il souhaite que tous les moyens organisationnels et logistiques soient mis en œuvre dans le but d'atteindre une couverture vaccinale élevée à trois doses dans la population cible des jeunes filles de 14 ans.

L'amélioration des taux de couverture vaccinale contre le HPV des jeunes filles de 14 ans est inscrite dans les actions du Plan Cancer 2009-2013 (Plan Cancer, 2009).

Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis doit être maintenu selon les recommandations, y compris chez les femmes vaccinées.

En résumé

Deux stratégies de prévention du cancer du col de l'utérus complémentaires :

- **Le dépistage par frottis cervico-utérin chez toutes les femmes de 25 à 65 ans et dont l'organisation doit être optimisée**
- **la vaccination anti-HPV des jeunes filles de 14 ans et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année qui suit le début de leur vie sexuelle, dont la couverture vaccinale doit être améliorée.**

La vaccination ne doit pas conduire à relâcher l'effort de dépistage.

La vaccination contre le cancer du col de l'utérus par CERVARIX[®] (vaccin Papillomavirus Humain [Types 16,18] (recombinant avec adjuvant adsorbé)

(Résumé des caractéristiques Produit Cervarix[®], août 2010)

Des preuves à l'appui

Le vaccin Cervarix[®]

- **Description du vaccin**

Cervarix[®] (vaccin Papillomavirus Humain [Types 16,18] (recombinant avec adjuvant adsorbé) est un vaccin composé à partir :

- de pseudo particules virales (également appelées VLP pour virus-like particles) de la protéine principale L1 des HPV oncogènes 16 et 18. Ces pseudo particules virales ressemblent au virus HPV, sont capables de générer des réponses immunitaires mais sont dépourvues de matériel génétique (ne peuvent ni infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie)

- d'un système adjuvant innovant et spécifique au laboratoire GlaxoSmithKline, AS04, qui est une association d'un sel d'hydroxyde d'aluminium et d'un composant immunogène, le MPL, capable de renforcer l'immunogénicité du vaccin.

- **Indication**

Cervarix[®] est indiqué pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV)*.

L'indication est basée sur la démonstration de l'efficacité chez les femmes âgées de 15 à 25 ans vaccinées avec Cervarix[®] et sur l'immunogénicité du vaccin chez les jeunes filles et les femmes âgées de 10 à 25 ans.

Cervarix[®] doit être administré selon les recommandations officielles.

*Cf mises en garde spéciales, précautions d'emploi et propriétés pharmacodynamiques pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

- **Mode d'administration et interactions avec d'autres vaccins**

Le schéma vaccinal recommandé de Cervarix[®] comporte 3 doses administrées à 0, 1, 6 mois. Si une flexibilité du schéma de vaccination est nécessaire, la deuxième dose peut être administrée entre 1 et 2,5 mois après la première dose, et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

Cervarix[®] peut être administré simultanément mais en des sites d'injection différents avec :

- un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P)
- un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (vaccin Hépatite A/Hépatite B).

L'administration concomitante de Cervarix[®] avec ces vaccins n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV.

Toute vaccination initiée avec Cervarix® doit être menée à son terme (trois injections) avec le même vaccin : aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité ne sont disponibles pour permettre l'interchangeabilité de Cervarix® avec un autre vaccin HPV.

Les résultats d'efficacité clinique de Cervarix®

Le plan de développement clinique du vaccin Cervarix® porte sur plus de 30 000 femmes âgées de 10 à 72 ans dont plus de 16 000, ont reçu au moins une dose de Cervarix®. L'objectif de ce programme était de démontrer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance du vaccin. Le programme de phase III a débuté en 2003.

Le 20 septembre 2007, au vu des données qui lui avaient été communiquées, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) délivrait la première autorisation de mise sur le marché (AMM) de Cervarix® dans la prévention des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dues aux HPV de type 16 et 18.

Le 10 août 2010, l'EMA modifiait l'indication du vaccin, sur la base des résultats de l'analyse finale de l'étude d'efficacité PATRICIA. Après la mise à disposition de ces nouvelles données, le Haut Conseil de Santé Publique s'est auto-saisi et un nouvel avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans, datant du 17 décembre 2010, est maintenant disponible.

- **PATRICIA : Protocole de l'étude (Paavonen J, 2009)**

L'étude PATRICIA – (HPV 008) est une étude de phase III internationale menée en double aveugle. Au cours de cette étude 18 644 jeunes filles et jeunes femmes ont été incluses pour recevoir soit le vaccin Cervarix®, soit un vaccin contrôle, selon un schéma en 3 doses à 0-1-6 mois.

L'analyse intermédiaire de cette étude réalisée à environ 15 mois avait permis d'obtenir l'AMM de Cervarix® en 2007. Les résultats de l'analyse finale après un suivi moyen de 39 mois ont mené à la modification du résumé des caractéristiques du produit en août dernier.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité du vaccin Cervarix® en prévention des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses CIN2+ (CIN2, CIN3 et adénocarcinome in situ) dues aux HPV 16 et/ou 18.

Des objectifs secondaires et exploratoires viennent compléter cette évaluation à savoir :

- la prévention des infections persistantes durant 6 et 12 mois, liées aux HPV 16/18 et à d'autres HPV oncogènes
- la prévention des lésions CIN quel que soit le type HPV responsable de la lésion
- la réduction des colposcopies et des conisations
- l'immunogénicité
- la tolérance

L'efficacité de Cervarix® a été évaluée sur la base de la détection de l'ADN des HPV dans les lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, CIN2+. Cependant, comme il a souvent été rapporté dans la littérature, certaines lésions CIN2+ renfermaient, non pas un, mais plusieurs HPV oncogènes. Pour ces cas d'infections multiples, une analyse complémentaire, appelée attribution des cas, a été réalisée, en accord avec le comité scientifique d'experts de l'étude, afin d'identifier le type HPV oncogène réellement

responsable de la lésion. Cette attribution repose sur l'existence d'une infection persistante causée par ce type HPV dans les prélèvements précédents le développement de la lésion (Paavonen J, 2009).

- **Choix des critères d'évaluation**

En plus du critère de CIN2+, les autorités européennes (EMA) ont reconnu les infections persistantes à au moins 6 mois comme marqueur prédictif pertinent du cancer du col de l'utérus. Ce marqueur est d'autant plus important pour des types HPV moins fréquents que les HPV 16/18 mais dont le rôle a été démontré dans l'apparition des lésions précancéreuses et du cancer du col (*Résumé des Caractéristiques Produit Cervarix[®], août 2010*).

- **Populations étudiées**

Trois cohortes d'études ont été identifiées

- **une cohorte de jeunes femmes non encore exposées au risque de l'infection HPV, reflétant la population cible de la vaccination en France.** Ces jeunes filles ont reçu au moins une dose de vaccin, elles étaient négatives au test ADN HPV vis-à-vis des 14 types HPV oncogènes étudiés (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68), séronégatives pour les HPV 16 et HPV 18, et avaient une cytologie normale à l'inclusion. **Cette cohorte est appelée TVC-Naïve** pour Total Vaccinated Cohort of HPV-naïve women et inclue 11 641 jeunes filles.

- **une cohorte de jeunes femmes, représentative de la population générale, pouvant ou non avoir déjà rencontrée le virus HPV :** ces jeunes femmes pouvaient avoir été infectées et pouvaient présenter des lésions.

Elles ont reçu au moins une dose de vaccin quel que soit leur statut du test ADN HPV, leur statut sérologique ou leur statut cytologique à l'entrée dans l'étude.

Cette cohorte porte le nom de TVC pour Total Vaccinated Cohort et incluait la totalité des 18 644 jeunes femmes de l'étude.

- **une cohorte de jeunes femmes correspondant à une utilisation optimale du vaccin :** elles ont reçu 3 doses en respectant le protocole de l'étude, le schéma vaccinal et les critères d'éligibilité.

Ces jeunes femmes étaient négatives au test ADN HPV vis-à-vis du type HPV considéré dans l'analyse aussi bien à l'inclusion qu'au 6^{ème} mois et séronégatives pour HPV 16 et 18 avec une cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion.

Cette cohorte de 16 162 jeunes filles et femmes est appelée **cohorte ATP** pour According-to-protocol). **C'est sur cette cohorte qu'a été réalisée l'analyse principale.**

L'analyse finale de l'étude PATRICIA a été initiée, conformément au protocole, lorsqu'au moins 36 cas de lésions CIN2+ liés à HPV 16 et/ou 18 (dont 15 cas liés à HPV18) étaient confirmés par détection d'ADN.

- **Efficacité de Cervarix[®] contre les lésions CIN2+ liées à HPV 16 et/ou 18**

Après un suivi moyen de 39 mois soit environ 3 ans, l'efficacité de Cervarix[®] en prévention des CIN2+ liés aux HPV 16 et/ou 18 était de 92,9% (IC à 96,1% : 79,9 – 98,3 ; p<0.0001) dans la population ATP. De plus, une efficacité statistiquement significative a été démontrée vis-à-vis des CIN2+ associés individuellement à HPV 16 et à HPV 18 avec :

- 95,7% pour HPV 16 (IC à 96,1% : 82,9 – 99,6 ; $p < 0.0001$) avec 2 cas dans le groupe HPV et 46 dans le groupe contrôle
- 86,7% pour HPV 18 (IC 96,1% : 39,7 - 98,7 ; $p < 0.0013$) avec 2 cas dans le groupe HPV et 15 cas dans le groupe contrôle.

Sur la base de l'analyse d'attribution des cas, les lésions non imputables aux HPV 16 ou HPV 18 ont été exclues aussi bien dans le groupe Cervarix[®] que dans le groupe contrôle. L'efficacité de Cervarix[®] contre les CIN2+ associées aux HPV 16 et/ou 18 a alors été évaluée à 98,1% (IC 96,1% : 88,4-100 ; $p < 0.0001$).

En ce qui concerne les lésions CIN3+ liées aux HPV 16 et/ou 18, Cervarix[®] a démontré une efficacité de 80% (IC à 96,1% : 0,3 – 98,1 ; $p = 0.0221$) dans la population ATP.

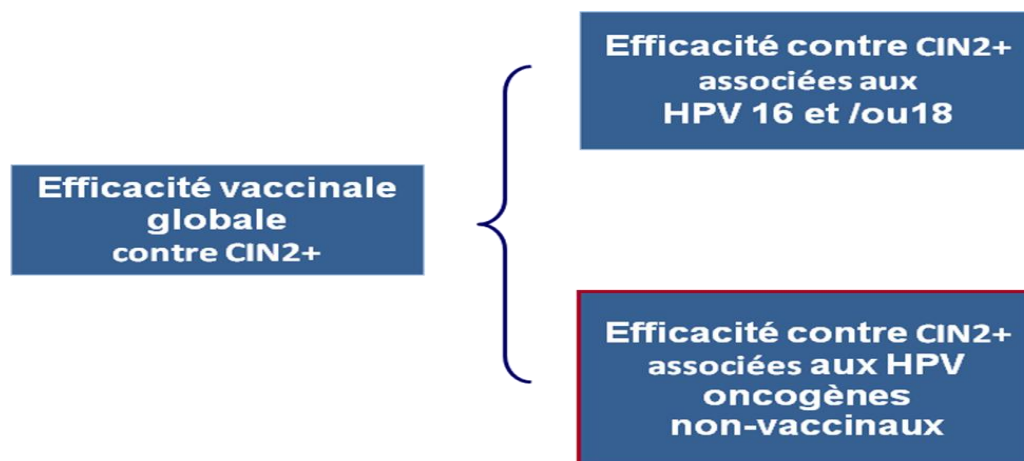
- **Efficacité globale de Cervarix[®], quel que soit le type HPV dans la lésion**

L'efficacité globale de Cervarix[®] correspond à l'efficacité du vaccin sur l'ensemble des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (CIN2+), sans tenir compte des types d'HPV oncogènes associés.

Selon les estimations épidémiologiques, la proportion de CIN2+ imputables aux HPV 16/18 est d'environ 52% (*Smith JS et al, 2006*).

Alors qu'on aurait dû s'attendre à une efficacité globale de cet ordre, Cervarix[®] a démontré, dans la population TVC-naïve correspondant à la population cible de la vaccination, une efficacité globale de 70.2% (IC à 96,1% : 54,7 ; 80,9 ; $p < 0.0001$) contre les CIN2+ quel que soit le type d'HPV oncogènes dans la lésion (*Résumé des Caractéristiques Produit Cervarix[®], août 2010*).

La différence entre une efficacité estimée sur la base des études épidémiologiques de l'ordre de 52% et l'efficacité de Cervarix[®] obtenue au cours de l'étude clinique de l'ordre de 70.2%, suggère une protection additionnelle, au-delà des seuls types HPV 16/18 contenus dans le vaccin : c'est la protection croisée.



Efficacité vaccinale globale : combinaison de la prévention des lésions CIN2+ associées aux HPV oncogènes 16 et/ ou 18 et aux autres HPV oncogènes non contenus dans le vaccin

Lorsque l'on s'intéresse aux CIN3+, précurseurs directs du cancer du col, l'efficacité globale augmente à 87 % (IC à 96,1% : 54,9–97,7 ; $p < 0.0001$).

Ces résultats d'efficacité globale, indépendamment du type d'HPV dans la lésion, sont d'autant plus importants que le génotypage HPV (détection du type HPV lors du dépistage) n'est pas un test de routine en France (*Duport N, 2008*).

Efficacité de Cervarix® vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion

	Cervarix®		Contrôle		Efficacité% IC 96,1%
	N	cas	N	cas	
CIN2/3 ou AIS					
TVC-naïve	5 449	33	5436	110	70.2% (54,7 - 80,9)
CIN 3 ou AIS Adénocarcinome in situ					
TVC-naïve	5 449	3	5 436	23	87,0 (54,9 – 97,7).

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe

Efficacité due à une protection croisée

L'efficacité de Cervarix® en terme de protection croisée vis-à-vis des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses (CIN2+) et infections persistantes a été évaluée dans l'étude Patricia pour les 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux.

Les données disponibles mettent en évidence l'existence d'une protection croisée avec une efficacité statistiquement significative contre certains HPV oncogènes différents des HPV 16 et 18 : une efficacité dans la prévention des infections persistantes à 6 mois liées aux HPV 31, 33, 45 et une efficacité dans la prévention des lésions CIN2/3 ou AIS pour HPV 31. L'étude n'était pas assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.

Type d'HPV	Infection persistante à 6 mois			CIN 2/3 ou AIS Adénocarcinome in situ		
	Cervarix® n	Contrôle n	Efficacité % IC 96,1%	Cervarix® n	Contrôle n	Efficacité % IC 96,1%
Types apparentés au HPV de type 16						
HPV 31	45	199	77,5% (68,3-84,4)	2	25	92,0% (66,0-99,2)
HPV 33	55	100	45,1% (21,7-61,9)	12	25	51,9% (<0-78,9)
HPV 35	55	43	-28,4% (<0-17,2)	1	6	83,3% (<0-99,7)
HPV 52	293	315	7,4% (<0-22)	12	14	14,3% (<0-65,4)
HPV 58	111	101	-10,3% (<0-17,7)	6	17	64,5% (1,5-89,2)
Types apparentés au HPV de type 18						
HPV 39	147	149	1,0% (<0-22,7)	3	10	69,8% (<0-95,2)
HPV 45	19	79	76,1% (59,1-86,7)	0	4	100% (<0-100)
HPV 59	56	59	4,8% (<0-36,4)	1	4	74,9% (<0-99,6)
HPV 68	138	134	-3,1% (<0-20,3)	5	11	54,4% (<0-88,4)
Autres Types						
HPV 51	304	354	14,5% (<0-27,4)	10	27	62,9% (18,0-84,7)
HPV 56	182	174	-5,0% (<0-16,1)	4	10	59,9% (>0-91,5)
HPV 66	168	178	5,7% (<0-24,9)	4	10	60,0% (<0-91,6)

n= nombre de cas Quand la valeur zéro est incluse dans les limites de l'intervalle de confiance (IC) encadrant les valeurs de l'efficacité du vaccin, c'est-à-dire quand la limite inférieure de l'IC est <0, l'efficacité n'est pas considérée comme statistiquement significative.

L'impact sur la prise en charge des patientes

En France, environ 6 millions de frottis cervico utérins et 25 000 conisations sont réalisés chaque année (*Bergeron C, 2007 ; Marchetta J, 2009*). Comme précédemment mentionné, on sait que l'impact de cette prise en charge est à la fois émotionnel et surtout obstétrical (*French DP, 2004 ; Marchetta J, 2009*).

Cervarix® a montré une réduction significative du nombre de conisations de 68,8% (IC 96,1% : 50,0 – 81,2) dans la population TVC-naïve.

Cohorte TVC-Naïve

Critères	Cervarix N = 5 449	Contrôle N = 5 436	% Réduction
Procédures d'excision cervicale (conisations)	26	83	68,8% IC (96,1%) 50,0 – 81,2 p<0.0001

La persistance pendant au moins 7,3 ans des taux d'anticorps après vaccination avec Cervarix®

L'analyse d'immunogénicité la plus complète est disponible à travers les résultats des études HPV-001/007/023.

L'étude initiale HPV-001, de phase II, a inclus des jeunes filles et femmes de 15-25 ans naïves c'est à dire négatives pour l'ADN des 14 HPV oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,56, 58, 59, 66 et 68), qui étaient séronégatives pour HPV 16 et HPV 18 et avec une cytologie normale à l'inclusion (*Résumé des Caractéristiques Produit Cervarix®, août 2010*).

1 113 jeunes filles et femmes ont été vaccinées dans l'étude HPV-001. Un sous groupe de jeunes filles et femmes (N=776) a été suivi dans l'étude HPV-007 jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après la première dose. Puis un sous-groupe de 111 jeunes filles et femmes, issues de l'étude HPV-007 ont poursuivi l'évaluation de la réponse immunitaire jusqu'à 88 mois soit 7,3 ans. Elles font partie de l'étude de suivi HPV-023.

La réponse en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été mesurée en utilisant un test ELISA spécifique de chaque type HPV 16 et HPV 18.

- **Une réponse immunitaire élevée et maintenue pendant au moins 7,3 ans**

Le taux minimum d'anticorps protecteurs pour les vaccins anti-HPV n'est pas connu. Cependant, les études cliniques ont montré que la réponse en anticorps est un facteur

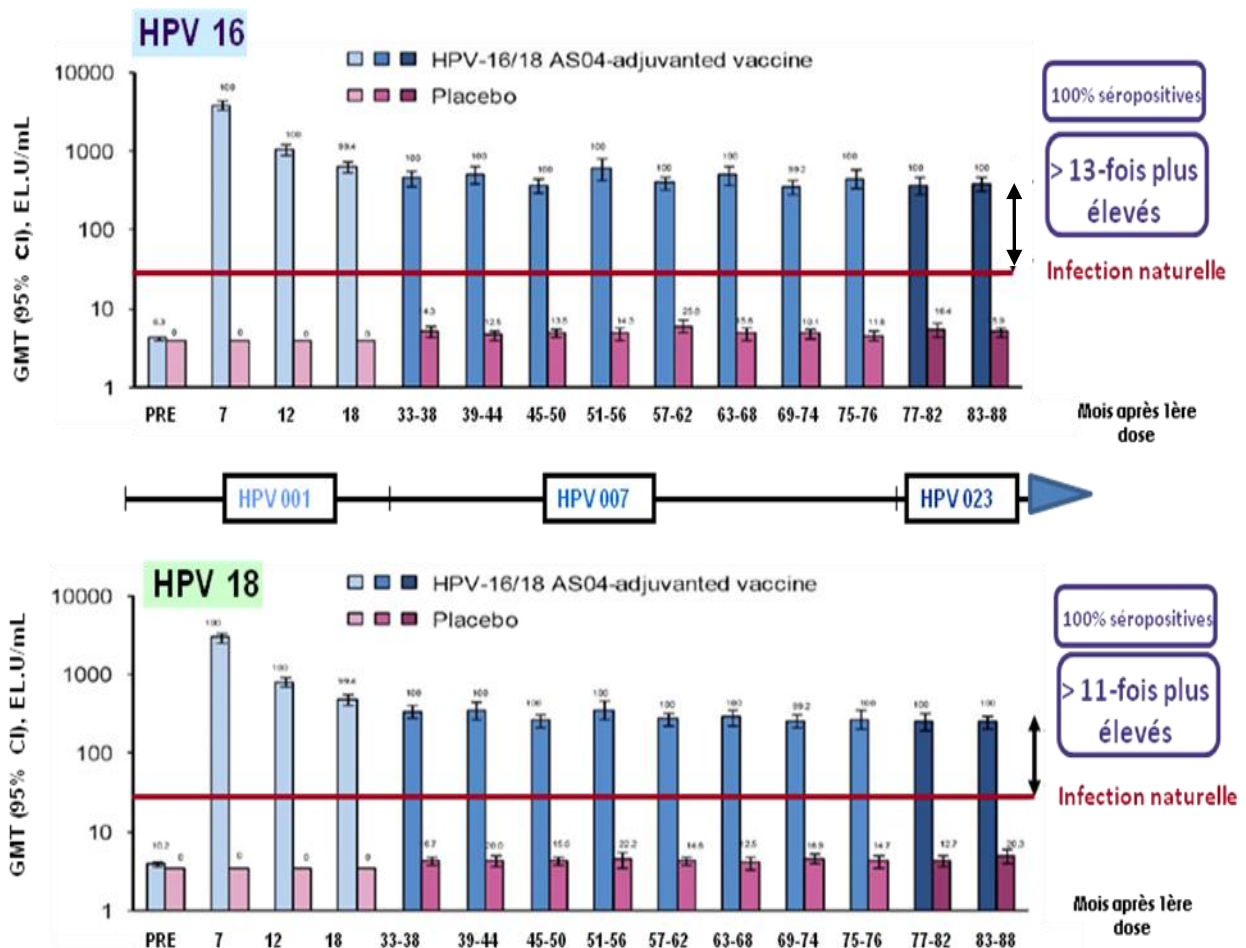
important dans la protection contre les lésions cervicales liées aux HPV oncogènes (Schwarz TF, 2009).

Il existe une forte corrélation entre le niveau des anticorps dans le sang et celui dans les sécrétions cervico-vaginales. Ainsi, plus les titres en anticorps sériques sont élevés, plus important sera le transfert de ces anticorps au site de l'infection c'est-à-dire au niveau du col (Schwarz TF, 2009).

Parmi les 111 sujets pour lesquelles les données immunologiques étaient disponibles dans l'étude HPV-023, 100% des femmes (IC 95% : 96,7 ; 100) sont restées positives aux antigènes HPV 16 et HPV 18 (Résumé des Caractéristiques Produit Cervarix®, août 2010).

Les courbes des anticorps induits par le vaccin présentaient un pic au mois 7 puis se stabilisaient en plateau. 7,3 ans après l'administration de la première dose de Cervarix®, les titres en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 générés par le vaccin sont maintenus à des niveaux élevés, au moins 11 fois supérieurs à ceux observés après une infection naturelle (de Carvalho NS, 2009).

La durée de la protection n'a pas encore été totalement établie. Le calendrier et la nécessité de dose(s) de rappel n'ont pas été établis.



Suivi de l'immunogénicité de Cervarix® jusqu'à 7,3 ans après la vaccination vis-à-vis de l'HPV 16 et 18 (Etude HPV-001/007/023) - Taux de séroconversion (% de sujets) et moyenne géométrique des concentrations en anticorps (EL.U/ml)

La tolérance du vaccin Cervarix®

Les données de tolérance présentées sont issues à la fois des données des études cliniques de Cervarix® et des données internationales obtenues en post-commercialisation.

Le développement clinique de Cervarix® a en effet permis de réaliser une large évaluation de la tolérance grâce à un recueil des données sur une longue période de suivi, jusqu'à 7,3 ans après l'administration du vaccin.

- **Recueil des données de la tolérance et critères d'évaluation**

Les événements locaux (douleur, rougeur et gonflement) et généraux (fatigue, fièvre, événements gastro-intestinaux, céphalées, éruption cutanée, arthralgie, myalgie, urticaire) ont été recueillis sur une période de 7 jours suivant chaque vaccination. Les événements non sollicités étaient rapportés sur une période de 30 jours après chaque vaccination (*Descamps D et al, 2009*). A plus longue échéance, l'analyse des maladies auto-immunes a été menée selon une liste pré-définie de maladies, validée par le Comité indépendant de surveillance des données de tolérance auto-immunes. Les événements indésirables graves (EIG) ont été analysés sur toute la durée de chaque étude. Enfin, dans toutes les études, un recueil des données de grossesses était effectué bien que la grossesse ou l'allaitement aient été des critères de non inclusion dans les études cliniques (*Descamps D, 2009, Verstraeten T, 2008*).

Puis, ces données de tolérance ont été poolées afin d'obtenir une importante base de données et surtout d'évaluer la tolérance du vaccin vis-à-vis de maladies que les études cliniques, prises individuellement, auraient pu manquer (*Verstraeten T, 2008*).

- **Analyse des données de tolérance obtenues lors des études cliniques**

Les effets indésirables locaux et généraux

Les événements indésirables ont été évalués chez 30 000 femmes âgées 10 à 72 ans. Cervarix® a été administré à plus de 16 000 sujets tandis que 13 811 sujets ont reçu le produit contrôle.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection. L'incidence des événements locaux (douleur, gonflement et rougeur) était plus élevée dans le groupe Cervarix® comparé aux groupes contrôles mais le respect du schéma vaccinal était important et ne différenciait pas d'un groupe à l'autre. De plus, ces effets étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (*Descamps D, 2009*).

La fatigue, les céphalées et les myalgies étaient les événements généraux les plus fréquemment rapportés.

L'analyse spécifique des maladies auto-immunes

Les systèmes adjuvants tels que l'AS04 ont la capacité d'interagir avec le système immunitaire afin d'en améliorer la réponse immunitaire et la protection contre des pathologies (*Verstraeten T, 2008*).

Des études expérimentales sur le mécanisme d'action de l'AS04 n'ont pas mis en évidence de mécanisme plausible d'induction de maladies auto-immunes chez l'homme (*Didierlaurent AM, 2009*).

D'autres vaccins contiennent le même système adjuvant AS04 comme le vaccin contre l'hépatite B (Fendrix, vaccin contre l'hépatite B adjuvanté avec AS04 et commercialisé dans certains pays européens depuis 2005 pour les insuffisants rénaux, y compris les sujets pré-hémodialysés et hémodialysés) et un vaccin expérimental contre le virus Herpes simplex.

Des méta-analyses portant sur l'ensemble des données de ces trois vaccins ont été réalisées dans l'objectif d'évaluer une relation potentielle entre l'AS04 et les maladies auto-immunes. Les résultats de ces méta-analyses portant sur 68 000 sujets ne suggèrent pas de relation causale entre les vaccins contenant le système adjuvant AS04 et le développement de désordres potentiellement auto-immuns, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la fréquence globale des événements potentiellement auto-immuns (*Verstraeten T, 2008*).

- **La surveillance de tolérance après commercialisation**

Cervarix[®] est enregistré dans plus de 100 pays. Avec près de 15 millions de doses distribuées dans le monde (données internes GSK) dont 4,5 millions au Royaume-Uni depuis septembre 2008 (*MHRA, 2010*), la tolérance de Cervarix[®] continue d'être évaluée dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation et des plans de gestion des risques européens et nationaux. Cette surveillance permet de confirmer le profil de tolérance satisfaisant de Cervarix[®] déjà démontré dans les études cliniques (*EPAR Cervarix[®] 2010*).

En résumé :

- **Cervarix[®] a été développé en prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus**

- **Le vaccin a montré une protection élevée vis-à-vis des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (CIN2+) associées aux HPV 16 et/ou18**

- **L'efficacité globale de Cervarix[®] vis-à-vis des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, quel que soit le type d'HPV oncogène contenu dans la lésion, dans une population reflétant la population cible, est de 70,2%**

- **Le bénéfice clinique de Cervarix[®] pour les femmes s'est traduit par une réduction de 68,8% du nombre des conisations**

- **Les taux d'anticorps restent élevés à long terme, pendant 7,3 ans au moins et, 100% des femmes demeurent positives aux anticorps anti-HPV 16 et HPV 18 dans le groupe vacciné par Cervarix[®]**

- **Les données recueillies lors des études cliniques et après commercialisation sont en faveur d'une tolérance satisfaisante de Cervarix[®], notamment en matière d'absence de risque d'induction ou de révélation de maladie auto-immune.**

Lexique

- Adénocarcinome : Tumeur cancéreuse due à la prolifération cellulaire anormale du tissu d'une glande
- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- Anamnestique : Relatif à l'anamnèse, ensemble des renseignements recueillis par le médecin sur l'histoire de la maladie du patient
- Arthralgie : Douleur d'une articulation
- Céphalées : maux de tête
- Colposcopie : Exploration du vagin et du col de l'utérus à l'aide d'un appareil optique muni d'un dispositif d'éclairage. Son but est de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion du col suspectée par le frottis cervico-utérin ou l'examen clinique
- Condylome : tumeurs cutanées bénignes localisées au niveau des organes génitaux externes et du rectum dont la transmission est sexuelle
- Conisation : intervention chirurgicale consistant à retirer un fragment de forme conique du col de l'utérus
- Curetage : opération qui consiste à gratter la paroi d'une cavité, généralement pour éliminer des tissus ou pour un examen des tissus
- Cytologique : Relatif à la cytologie, étude de la morphologie et de la constitution des cellules
- Immunogénicité : L'immunogénicité est la capacité pour toute substance étrangère à l'organisme de provoquer une réponse immunitaire spécifique. Cette substance est alors appelée antigène
- Néoplasie intraépithéliale : évolution anormale d'un tissu pouvant constituer un état précancéreux
- Séroconversion : La séroconversion désigne la phase au cours d'une maladie infectieuse où les anticorps apparaissent suffisamment dans le sang pour qu'on puisse les doser
- HAS : Haute Autorité de Santé
- Sérique : dans le sang
- Myalgies : douleurs musculaires
- MHRA = Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
- EPAR = Rapport d'Evaluation de l'Agence Médicale Européenne

Références bibliographiques

Avis du HCSP relatif à la vaccination contre le HPV du 9 mars 2007.

Avis du HCSP relatif à la vaccination contre le HPV du 14 décembre 2007.

Avis du HCSP relatif à la vaccination contre le HPV du 17 décembre 2010
http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjf1423.pdf 5Accédé le 26-01-2011).

ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal- Actualisation 2002. ANAES. Saint-Denis, 2002.

ANAES. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. ANAES. Saint-Denis, 2004. (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPV_%20rap.pdf consulté le 16/12/2010).

Belot A et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Santé Publique 2008; 56 (3): 159-75.

Bergeron C, Breugelmans JG, Bouee S, Lorans C, Benard S, Remy V. Cervical cancer screening and associated treatment costs in France. Gynecol Obstet Fertil 2006; 34(11):1036-42.

Bergeron C et al. Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. BEH 1 2007 ; 1 :4-8 (http://www.invs.sante.fr/beh/2007/01/beh_01_2007.pdf consulté le 16/12/2010).

Communiqué de presse de la HAS-Nov 2010 (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_998815/cancer-du-col-de-luterus?portal=c_63456 consulté le 16/12/2010).

De Carvalho NS et al. Vaccinating against HPV: physicians' and medical students' point of view. Vaccine. 2009;27(20):2637-40.

Descamps D et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention. A pooled analysis of 11 clinical trials. Human Vaccines 2009 ; 5 : 332-340.

Didierlaurent AM et al. AS04, an Aluminium Salt-and TLR64 Agonist-based Adjuvant System induces a transient localized Innate Immune response leading to enhanced adaptative immunity. J Immunol 2009;183:6186-6197.

Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etats des connaissances – Actualisation 2008, INVS.

De Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11: 1048-56.

EPAR Cervarix® 2010 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500098066.pdf consulté le 16/12/2010)

French DP, Maissi E, Marteau TM. Psychological costs of inadequate cervical smear test results. Br J Cancer. 2004; 91: 1887-92.

Marchetta. Halte aux conisations. *Gynecol Obstet Fertil* 2009 ; 37 :213-215

Moscicki AB et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24(Suppl.3):42-51

Munoz N et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl3) S1-S10.

Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009 25; 374(9686):301-14.

Parkin DM et al. The burden of HPV related cancers. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):11–25.

Plan Cancer 2009-2013 – Institut National du Cancer – www.e-cancer.fr (consulté le 16/12/2010).

Résumé des caractéristiques produit Cervarix[®], Août 2010.

Schwarz TF et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV 16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009; 27: 581-587.

Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions. A meta analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-632.

Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gyn Oncol* 2008;109; 15-21.

Tranbaloc P. Adenocarcinome in situ de l'endocol : difficultés cyto-histologique. *Gynécol Obstet Fertil* 2002; 30: 308-315.

UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA. 2010. (<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/HumanpapillomavirusHPVvaccine/index.htm> consulté le 16/12/2010).

Verstraeten T et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26(51):6630-6638.