



**PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8367  
(révision du 8204)**

**Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain**

02 mai 2007 (révision du 5 décembre 2007)

**RESUME ET MOTS-CLES**

L'association épidémiologique entre l'infection HPV et le cancer du col utérin (et les lésions intra-épithéliales qui le précèdent) ainsi qu'entre l'infection HPV et les tumeurs anogénitales et *condylomata accuminata* est suffisamment démontrée. En Belgique, environ 70% des cancers du col utérin peuvent être mis en rapport avec le HPV de types 16 et 18. Les verrues anogénitales chez les hommes et les femmes peuvent être attribuées dans 90% des cas aux types 6 et 11 de HPV.

Au moment de procéder à la révision de cette recommandation, deux vaccins HPV sont enregistrés et disponibles en Belgique, à savoir le Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) et le Cervarix® (GlaxoSmithKline). Les recommandations suivantes concernent les deux vaccins.

Il ressort des données scientifiques disponibles que:

- le Gardasil® (composé de *virus-like particles* des HPV 6/11/16/18) est sans danger et immunogène lorsqu'il est administré aux femmes entre 9 et 26 ans. Chez les femmes de 16 à 26 ans qui n'ont pas encore été en contact avec un des types de HPV contenus dans le vaccin, il est démontré que le Gardasil® connaît une efficacité prophylactique élevée contre les lésions intra-épithéliales cervicales, vulvaires et vaginales associées aux HPV 6/11/16/18, qui précèdent le cancer, de même que contre les verrues génitales associées aux mêmes types de HPV. En comparant l'immunogénicité chez les filles de 9 à 15 ans avec celle des femmes de 16 à 26 ans, on peut également attribuer au vaccin une efficacité prophylactique élevée chez les filles de 9 à 15 ans.
- Le Cervarix® (composé de *virus-like particles* des HPV 16/18) est sans danger et immunogène lorsqu'il est administré aux femmes entre 10 et 55 ans. Chez les femmes de 15 à 25 ans qui n'ont pas encore été en contact avec un des types de HPV contenus dans le vaccin, il est démontré que le Cervarix® connaît une efficacité prophylactique élevée contre les lésions intra-épithéliales cervicales associées aux HPV 16/18, qui précèdent le cancer. Contrairement à Gardasil®, Cervarix® ne protège pas contre les verrues génitales provoquées par des HPV des types 6 et 11. En comparant l'immunogénicité chez les filles de 10 à 14 ans avec celle des femmes de 15 à 25 ans, on peut également attribuer au vaccin une efficacité prophylactique élevée chez les filles de 10 à 14 ans.
- Des données concernant l'efficacité prophylactique de ces vaccins chez les femmes de plus de 25 ans (Cervarix®) ou de plus de 26 ans (Gardasil®) ne sont actuellement pas disponibles.

Les vaccins HPV n'étant disponibles que depuis peu, il n'est actuellement pas possible d'affirmer avec certitude quelle sera la durée de la protection ni si un rappel après un certain temps est nécessaire.

Il y a lieu de recommander de différer toute grossesse jusqu'après la vaccination, par exemple au moyen d'une contraception efficace durant au moins un mois après la dernière dose.

Les personnes déjà contaminées par un ou plusieurs types de HPV contenus dans le vaccin peuvent encore, grâce à la vaccination, bénéficier d'une protection contre les lésions cliniques provoquées par d'autres types de HPV du vaccin par lesquels elles n'ont pas encore été contaminées. L'importance du gain éventuel en termes de santé publique et l'âge jusqu'auquel la vaccination généralisée a un sens doivent faire l'objet d'une évaluation économique-sanitaire et d'une modélisation mathématique. Au moment de la publication de cet avis, les résultats d'une telle évaluation pour la Belgique ne sont pas encore disponibles.

L'infection HPV est une des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes, contractée généralement dans les cinq premières années suivant le premier contact sexuel. C'est la raison pour laquelle la vaccination doit avoir lieu de préférence avant l'âge du premier contact sexuel.

Sur base de ces constatations scientifiques, le Conseil Supérieur de la Santé recommande que:

- En cas d'introduction de la vaccination HPV, le dépistage des femmes non vaccinées – mais également des femmes vaccinées – se poursuive. Le CSS recommande d'organiser d'urgence le dépistage du cancer du col de l'utérus de manière systématique selon les recommandations européennes et celles du Centre fédéral d'Expertise des soins de santé (KCE).
- La vaccination prophylactique généralisée chaque année d'une cohorte d'un an de filles d'un âge compris entre 10 et 13 ans<sup>1</sup> soit réalisée selon les conditions actuellement d'application pour la vaccination des pré-adolescents contre l'hépatite B. Appliquées à la vaccination HPV, ces conditions sont les suivantes:
  - la médecine scolaire transmet les informations et propose la vaccination anti-HPV;
  - le choix est laissé aux parents et au jeune de faire effectuer la vaccination par le médecin scolaire ou tout autre médecin-vaccinateur;
  - le schéma vaccinal complet est de préférence clôturé au cours d'une même année scolaire. La vaccination doit en outre s'insérer dans des initiatives de promotion de la santé concernant la vie sexuelle et affective et les rapports protégés.
- Une vaccination (de rattrapage) complémentaire généralisée d'autres cohortes jusqu'à l'âge 15 ans qui peut sans doute accroître ou accélérer l'effet bénéfique pour la population de la vaccination HPV soit éventuellement envisagée après évaluation économique-sanitaire.
- Entre-temps, la vaccination des adolescentes et jeunes femmes de 14 à 26 ans qui n'ont pas encore eu de contact sexuel et qui n'ont pas été vaccinées dans le cadre de la vaccination prophylactique généralisée entre 10 et 13 ans doit être proposée par le médecin traitant.

<sup>1</sup> La tranche d'âge de 10 à 13 ans choisie pour la vaccination prophylactique d'une cohorte d'un an de filles correspond à la tranche d'âge dans laquelle la médecine scolaire offre la vaccination contre l'hépatite B dans les différentes communautés.

Cette offre de vaccination anti-HPV doit de préférence s'inscrire dans le cadre d'une consultation au cours de laquelle la contraception et/ou les rapports sexuels protégés sont abordés.

- C'est au médecin traitant de juger, sur base individuelle, si la vaccination d'adolescentes et de jeunes femmes de 14 à 26 ans – non vaccinées précédemment et ayant déjà eu des contacts sexuels – est indiquée. Sur base des données actuelles, le CSS ne recommande pas de typage HPV pour préciser l'indication de la vaccination. L'anamnèse sexuelle (nombre de partenaires et nombre de partenaires de ces derniers) ne constitue pas un critère fiable en ce qui concerne le risque d'infection HPV antérieure. Une éventuelle décision de vacciner doit donc aller de pair avec une information signalant que le vaccin ne peut pas garantir de protection contre une pathologie importante au niveau du col de l'utérus.
- Sur base d'un bon enregistrement des résultats du dépistage au niveau du col de l'utérus, associé à un enregistrement des vaccinations HPV et des cancers, les effets à court et à long terme de la vaccination HPV puissent être mesurés. Le CSS recommande également de créer le cadre juridique permettant légalement de coupler les données de vaccination HPV individuelle avec les registres précités.
- Après l'introduction de la vaccination, un système de surveillance, soutenu par les registres précités, soit présent. Cette surveillance doit accorder de l'attention à l'efficacité et aux effets indésirables à long terme de la vaccination et réaliser un monitoring des types de HPV circulants dans les différentes populations et les différents spécimens et détecter à temps un éventuel « glissement » vers d'autres types de HPV.

En l'absence de données sur l'efficacité clinique du Gardasil® et du Cervarix® chez les hommes, quel que soit leur âge, le CSS ne se prononce actuellement pas au sujet de la vaccination des garçons et/ou des hommes.

Mots-clés: papillomavirus humain – cancer du col de l'utérus – vaccination – enregistrement-HPV

## TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION ET QUESTION.....	6
2	ELABORATION ET ARGUMENTATION .....	7
2.1.	Le papillomavirus humain (HPV).....	7
2.2.	Mode de contamination .....	9
2.3.	Pathogénèse .....	10
2.4.	Temps d'incubation .....	11
2.5.	Symptômes cliniques, évolution et complications des affections muqueuses.....	12
2.6.	Epidémiologie .....	15
2.7.	Comportement sexuel des jeunes en Belgique .....	17
2.8.	Vaccination .....	18
3	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	29
3.1.	Champ d'application des recommandations.....	29
3.2.	Résumé des informations scientifiques sur lesquelles reposent les recommandations.	29
3.3.	Recommandations concernant la vaccination anti-HPV.....	30
4	REFERENCES .....	33
5	COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL .....	38

## ABREVIATIONS ET SYMBOLES

AIS	adénocarcinome <i>in situ</i>
AORRP	<i>adult onset</i> papillomatose respiratoire récurrente
CIN	néoplasie intra-épithéliale cervicale ( <i>Cervical intra-epithelial neoplasia</i> )
CIN1	néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1
CIN2	néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2
CIN3	néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3
CIN1+	néoplasie intra-épithéliale cervicale à partir du grade 1
CIN2+	néoplasie intra-épithéliale cervicale à partir du grade 2
CIN3+	néoplasie intra-épithéliale cervicale à partir du grade 3
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drugs Agency</i>
GMT	<i>Geometric Mean Titre</i> (Titre Géométrique Moyen)
HR-HPV	papillomavirus humain à haut risque
HSIL	néoplasie intra-épithéliale squameuse de haut grade
IARC	<i>International Agency for Research in Cancer</i>
JORRP	<i>juvenile onset</i> papillomatose respiratoire récurrente
LR-HPV	papillomavirus humain à faible risque
LSIL	néoplasie intra-épithéliale squameuse de faible grade
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PRR	papillomatose respiratoire récurrente
SD	<i>standard deviation</i>
VaIN	néoplasie intra-épithéliale vaginale
VIN	néoplasie intra-épithéliale vulvaire
VLP	<i>virus-like particle</i>

## 1 INTRODUCTION ET QUESTION

En 1976 déjà, on présumait l'existence d'un lien entre le cancer du col de l'utérus et une infection antérieure du col utérin (Zur Hausen, 1976). Cette hypothèse a été étayée en 1983 lorsque Dürst et ses collaborateurs ont découvert, dans environ la moitié des cas des biopsies de carcinomes cervicaux, la présence d'un type de papillomavirus humain (HPV) (Dürst et al., 1983). Durant les années suivantes, les indices d'un lien causal entre les infections à HPV et le carcinome cervical sont devenus de plus en plus évidents. Nous savons maintenant que le HPV peut être détecté dans presque tous les cas (99,7%) de cancer du col de l'utérus (Walboomers et al., 1999; Bosch et al., 2002). L'infection génitale à HPV est l'une des maladies infectieuses sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Elle constitue une cause nécessaire mais pas suffisante pour le développement d'un cancer du col utérin. Ce n'est en effet que dans une faible minorité de cas qu'elle entraînera effectivement un cancer du col utérin (Helmerhorst & Meijer, 2002). Le lien entre l'infection HPV et d'autres types de cancers anogénitaux ou de verrues génitales a également été démontré.

En fonction de leur association épidémiologique avec le cancer, les isolats de HPV sont classés en types à faible et à haut risque. 70% des cancers du col de l'utérus dans le monde sont provoqués par les HPV de types 16 et 18 tandis que les types 6 et 11 sont responsables d'environ 90% des verrues génitales (Munoz et al., 2004; Greer et al., 1995).

Actuellement (depuis octobre 2007), deux vaccins anti-HPV sont enregistrés et mis sur le marché dans notre pays, à savoir Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) et Cervarix® (GlaxoSmithKline). Ces deux vaccins offrent une protection contre quelques-uns des principaux types de HPV associés à un risque élevé de cancer du col de l'utérus (HPV de types 16 et 18). En outre, Gardasil® assure une protection contre une infection par les HPV de types 6 et 11, qui peuvent causer l'un et l'autre des verrues génitales.

La place de ces nouveaux vaccins dans la prévention vaccinale est analysée dans le présent avis.

## 2 ELABORATION ET ARGUMENTATION

### 2.1. Le papillomavirus humain (HPV)

Bien que les papillomavirus se retrouvent chez de nombreux vertébrés, ils sont très spécifiques de l'espèce. Tous les papillomavirus ont, quel que soit leur hôte, une même structure physique et une même organisation génomique. Le virion est constitué d'une double hélice d'ADN encapsulée. Les virus sont classés selon leur génotype (Sheurer, 2005; Stanley, 2006a; de Villiers et al., 2004):

La capside de HPV se compose de deux molécules protéiques différentes appelées protéines « tardives » (*late proteins*), désignées par L1 et L2. Le génome du virus code également pour des protéines « précoces » (*early proteins*), désignées par E1, E2 et E4 à E7. Les mentions « tardives » et « précoces » font référence au moment où, durant le cycle de réplication du virus, ces protéines sont fabriquées (Munoz et al., 2006).

**Les isolats de HPV sont classés par « types » et sont numérotés selon l'ordre chronologique dans lequel ils ont été découverts.**

Les papillomavirus humains sont classés en type cutané et type muqueux en fonction du site de prédilection de l'infection. Cette classification n'est toutefois pas totalement rigide car il est démontré que des virus de type cutané peuvent se retrouver dans le tractus génital (Hiller et al., 2004). Néanmoins, on peut affirmer que les types 1, 2, 5 et 8 sont des types cutanés provoquant des verrues bénignes très fréquentes (Sheurer, 2005).

Parmi les plus de 120 types de HPV différents identifiés jusqu'à présent, plus de 40 sont susceptibles d'infecter les muqueuses de la région anogénitale et orale (Trottier et al., 2006). Sur base de leur association épidémiologique avec le cancer, les types d'HPV génitaux sont répartis en types à haut risque (HR-HPV) et à faible risque (LR-HPV).

#### *Types de HPV à haut risque (HR)*

De 1992 à 2005, le nombre de types de HR-HPV connus est passé de 9 à potentiellement 18 (Trottier et al., 2006). Il est actuellement admis que 12 types de HR-HPV sont certainement oncogènes. Il s'agit des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. Les 6 autres types (26, 53, 66, 68, 73, 82), sont considérés comme vraisemblablement oncogènes (Trottier et al., 2006; IARC, 2007).

Comme l'indique la Figure 1, le HPV16 est le type le plus fréquent dans le monde, responsable de plus de 53% des cancers du col de l'utérus. Le HPV18 prend la deuxième place avec plus de 17%. Les types 16, 18, 45 et 31 provoquent ensemble dans le monde 80% de tous les cas de cancer du col utérin. La contribution des 11 autres types mentionnés dans la Figure 1 est relativement faible: ils contribuent ensemble pour 14% des cancers du col de l'utérus (Munoz et al., 2004; Franco & Harper, 2005).

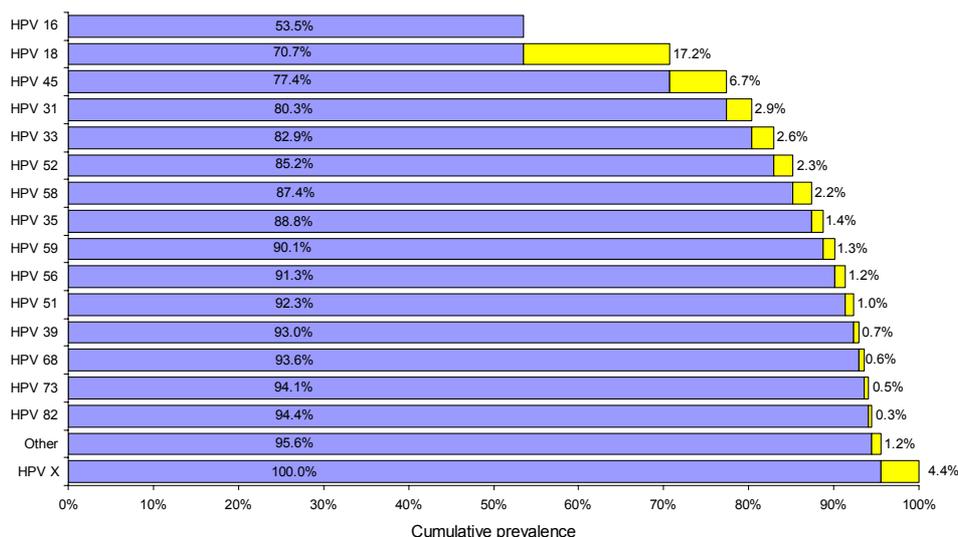


Figure 1 Contribution proportionnelle cumulative des 15 types de HPV au cancer de col de l'utérus chez des femmes de 15 ans ou plus, dans le monde. De haut en bas et par ordre décroissant de contribution relative est ajouté un type à la colonne précédente.  
(Figure empruntée à Munoz, 2004<sup>15</sup>)

### Des différences géographiques sont toutefois constatées quant à l'apparition des types de HPV.

En Europe et en Amérique du Nord, les HPV 16 et 18 sont également les types les plus fréquents. Ils sont ensemble responsables de 71,5% des cancers du col de l'utérus, ce qui correspond à leur contribution proportionnelle cumulative dans le monde (ensemble 70,7%). En Europe, 65,4 % doivent toutefois être attribués au HPV16, pour seulement 6,1% au HPV18. (Figure 2)

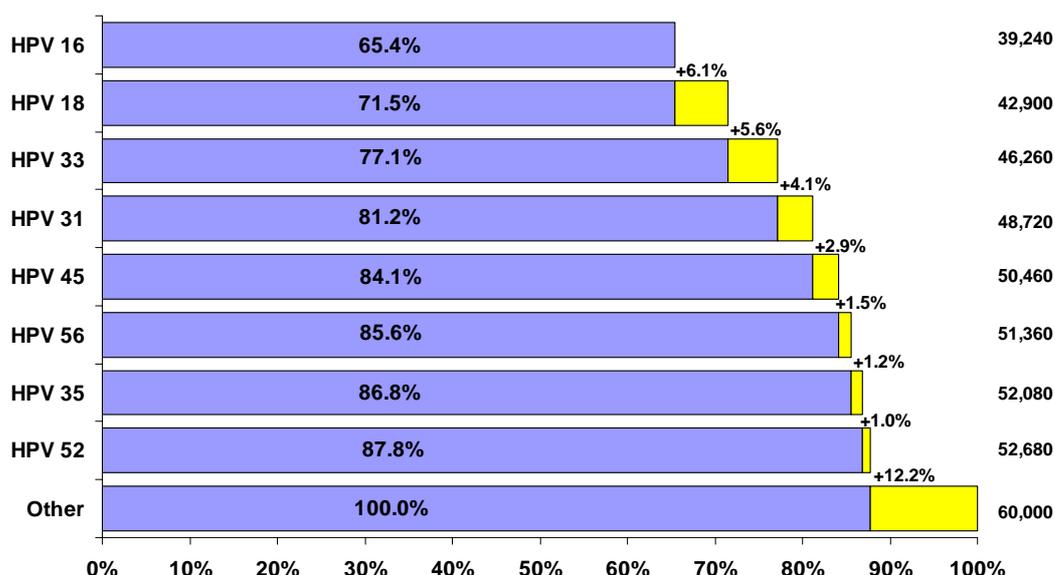


Figure 2 Contribution proportionnelle cumulative des 8 types de HPV au cancer du col de l'utérus chez des femmes de 15 ans ou plus, Europe et Amérique du Nord. De haut en bas et en ordre décroissant de contribution relative, un type est ajouté à la colonne précédente.  
(Figure empruntée à Arbyn & Diller, 2007c, et données déduites de Munoz, 2004<sup>15</sup>)

Le HPV 16 et dans une moindre mesure le HPV 18 peuvent également provoquer un cancer en régions anogénitales (vulve, vagin, pénis, anus) ou orales (bouche et oro-pharynx) (IARC, 2007; Cogliano et al., 2005). Voir plus loin sous « symptômes cliniques – autres tumeurs malignes ».

### *Types de HPV à faible risque (LR)*

Les types à faible risque (LR-HPV) provoquent des verrues anogénitales (*condylomata acuminata*), des infections subcliniques persistantes et des anomalies épithéliales bénignes. Les types HPV6 et HPV11 sont responsables de plus de 90% des verrues génitales. Chez 94% des patients présentant des condylomes, on retrouve l'ADN du HPV6 et celui du HPV11 est présent dans 8% des cas (Greer et al., 1995). Les deux types réunis sont responsables d'environ 10% des cas d'anomalies de faible grade de l'épithélium cervical<sup>20</sup>. Les HPV 6 et 11 ne provoquent pas de cancer du col utérin mais peuvent, dans des cas exceptionnels, provoquer un cancer du larynx et des tumeurs de Buschke-Löwenstein de l'anus, de la vulve et du pénis (Cogliano et al., 2005). Ces types sont également responsables de pratiquement 100% des cas de papillomatose respiratoire récurrente (RRP) (Lacey et al., 2006). Voir plus loin sous « symptômes cliniques – autres tumeurs malignes ».

## **2.2. Mode de contamination**

### *Verrues cutanées*

Les verrues cutanées ordinaires (*verrucae vulgares*) sont contagieuses et se transmettent par contact avec des verrues préexistantes sur le propre corps du patient ou par contact avec des verrues d'une autre personne.

Un contact intensif est nécessaire pour engendrer une contamination. Une auto contamination (d'un site du corps à un autre site) se produit dès lors plus fréquemment qu'une contamination d'une personne à l'autre. Néanmoins jusqu'à 50% des écoliers présentent des verrues vulgaires (AAP, 2003). Les verrues cutanées sont provoquées par des types cutanés de HPV et les vaccins HPV disponibles ou en cours de développement ne permettent pas leur prévention.

### *Affections muqueuses*

Les verrues anogénitales (*condylomata acuminata*), le cancer du col utérin et d'autres tumeurs dans la région anogénitale sont transmises par contact intime, principalement par coït.

Les *Condylomata acuminata* sont très contagieuses. Un contact cutané avec des verrues anogénitales suffit déjà pour provoquer une contamination. Le risque d'être contaminé par contact sexuel est estimé à 65% (AAP, 2003).

Lors des relations sexuelles anales, un risque particulièrement élevé de contamination existe pour le partenaire récepteur, principalement lorsqu'il s'agit d'un homme (Partridge & Koutsky, 2006).

La seule mesure radicale pour éviter d'être contaminé est de renoncer à tout contact avec les parties du corps affectées. Un certain nombre d'études cas-témoins montrent que l'utilisation d'un préservatif ne permet pas de protéger avec certitude de la transmission du HPV, contrairement à son effet préventif avéré à l'égard de la transmission du HBV et HIV. Une étude prospective donne toutefois des indications selon lesquelles la transmission du HPV peut diminuer de manière significative et que l'utilisation systématique de préservatifs lors de contacts sexuels peut prévenir une dysplasie du col utérin (Winer et al., 2006).

L'infection HPV est traître car de nombreuses années peuvent s'écouler entre la contamination de la femme et la découverte de lésions macroscopiques. Durant cette période, le virus se réplique constamment et la femme constitue une source de contamination pour son (ses) partenaire(s) sexuel(s). Les hommes peuvent également présenter une infection HPV subclinique et donc constituer un réservoir à virus et contaminer leurs partenaires sexuels. Chez les hommes cependant, l'intervalle entre l'infection HPV et des manifestations cliniques éventuelles se limite généralement à quelques mois permettant de détecter l'infection de manière plus précoce et de prévenir la contamination du partenaire. L'intervalle entre l'infection HPV et l'apparition d'anomalies muqueuses est représenté de manière schématique dans la Figure 3).

Si, lors de la naissance, un enfant aspire du liquide du canal pelvien d'une mère infectée par le HPV, cela peut entraîner ultérieurement (généralement après 2 à 5 ans) une papillomatose respiratoire récidivante. La présence de verrues génitales chez une femme enceinte en augmente considérablement le risque.

Des verrues anogénitales ne se présentent pratiquement jamais chez un enfant par contamination lors de la naissance. Si des *condylomata acuminata* génitales sont détectées chez un enfant, il y a lieu alors de penser à un abus sexuel.

### 2.3. Pathogenèse

Le HPV infecte la cellule épithéliale basale et se développe, semble-il, tout en suivant le cours de vie de cette cellule jusqu'à la cellule pavimenteuse développée. Sur le trajet entre la membrane basale et la surface de la muqueuse où la cellule pavimenteuse finit par mourir, le HPV se charge de sa propre réplication en utilisant le mécanisme de réplication de la cellule pavimenteuse. Lorsque la cellule pavimenteuse mature meurt enfin, elle est surchargée de virus. Durant le « voyage » du HPV de la membrane basale jusqu'à la surface de la muqueuse, les protéines précoces et tardives, dont il a été question plus haut, jouent un rôle important.

Bien que le HPV réussisse parfois à éviter le système immunitaire, il est généralement reconnu et contrôlé par les mécanismes immunitaires humains. Une forte réponse immunitaire cellulaire localisée va de pair avec une régression de la lésion et le développement d'anticorps neutralisants (Stanley, 2006b). Environ la moitié des infections génitales à HPV provoque des anticorps sériques anti-HPV décelables, généralement dirigés contre la protéine L1 à la surface externe du virus. En cas de primo-infection chez une femme, l'intervalle médian entre l'infection et la séroconversion est d'environ 8 mois (Ho et al., 2004; Carter et al., 1996). Le développement des anticorps connaît un pic au moment de la séroconversion, mais les titres restent faibles. Les modèles animaux ont pu démontrer que ces faibles titres d'anticorps acquis naturellement assurent une protection à vie contre un « challenge » par des doses élevées de virus HPV infectieux. Il existe de fortes indications épidémiologiques pour que ce soit également le cas chez l'homme (Stanley, 2006b).

Il semble toutefois que, dans un certain nombre de cas, le HPV puisse esquiver ces réactions immunitaires. Dans ces cas, les HPV muqueux diminuent la réaction immunitaire cellulaire par une régulation négative (*down regulation*) de la production de cytokines. Les HPV ne provoquent alors pas de nécrose cellulaire et ne se libèrent pas dans le sang circulant; il n'existe dès lors pas de stade de virémie. Ceci ralentit ou empêche la réaction immunitaire naturelle contre les HPV qui contaminent les muqueuses ou la peau. En l'absence de réaction immunitaire, les médiateurs d'infections (cytokines) ne se libèrent pas, ce qui explique qu'une infection HPV puisse perdurer aussi longtemps sans plainte ou symptôme (Stanley, 2006a). L'évolution éventuelle de ce type d'infection persistante vers un carcinome invasif, selon les différentes gradations de néoplasie intra-épithéliale, est décrite plus loin au paragraphe « *symptômes cliniques* ».

## 2.4. Temps d'incubation

Le temps écoulé entre l'infection à LR-HPV ou HR-HPV et le développement de verrues génitales et d'anomalies de l'épithélium cervical varie d'une patiente à l'autre et n'est pas prédictible. La Figure 3 donne une indication de ce laps de temps.

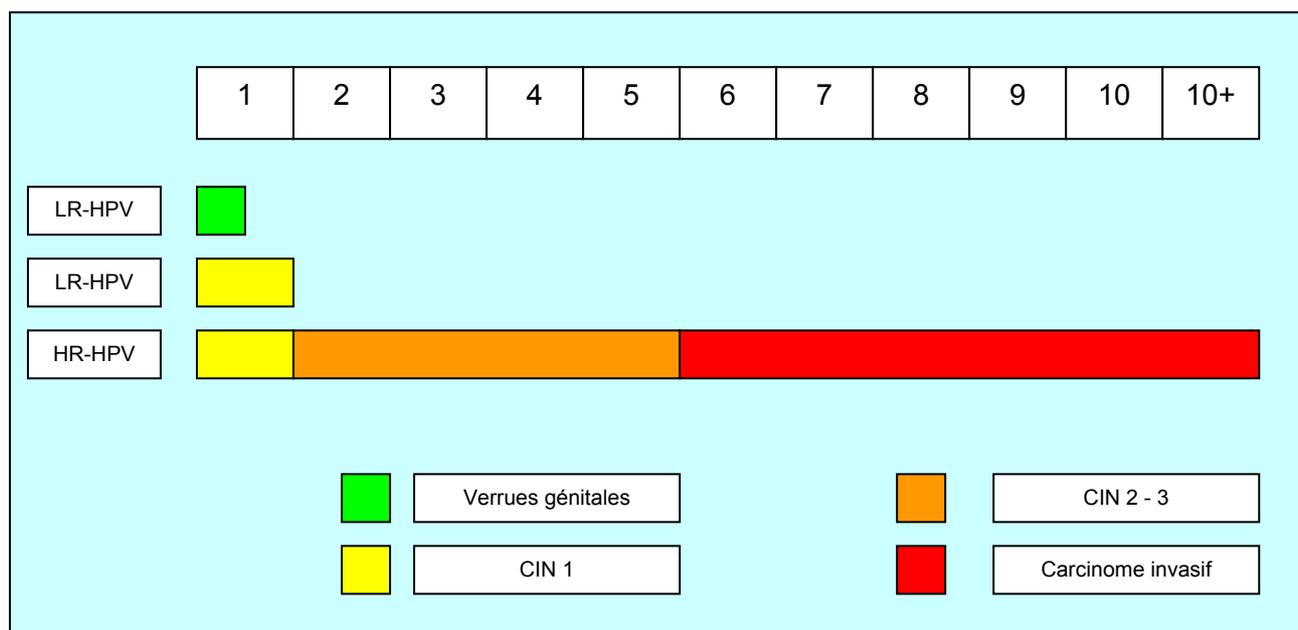


Figure 3 Indication du laps de temps (exprimé en années) entre l'infection à LR-HPV ou HR-HPV et le développement de verrues génitales et d'anomalies de l'épithélium cervical (CIN =néoplasie intra-épithéliale cervicale) (Figure empruntée à Burgmeijer R et al. 2007)<sup>26</sup>

Les verrues génitales se développent généralement au cours des quelques mois suivant l'infection (entre 3 semaines et 8 mois) (Lacey et al., 2006). Les anomalies épithéliales avec néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN 1) se manifestent en moyenne un an après l'infection, tandis que les anomalies CIN 2 se développent dans les 5 ans. L'intervalle entre l'infection HPV et l'apparition d'un carcinome invasif est long et s'étend sur une période de 5 à 30 ans. La signification des différents grades de CIN est expliquée plus loin au paragraphe « *symptômes cliniques – cancer du col de l'utérus* ».

Il est établi que le risque de développement malin est élevé chez des femmes chez qui de l'ADN de HPV a déjà été détecté à plusieurs reprises. On ignore toutefois combien de fois un test doit être positif et à quels intervalles il doit être réalisé. En d'autres termes, il n'existe pas de valeur seuil au-delà de laquelle on peut dire avec certitude qu'une infection HPV conduira à une tumeur maligne. Dans ce contexte, un problème se pose, à savoir que, en cas de constatation répétée d'une infection HPV du même type, il ne sera pas facile d'établir s'il s'agit d'une infection persistante ou d'une réinfection (par le même partenaire) (Trottier et al., 2006).

## 2.5. Symptômes cliniques, évolution et complications des affections muqueuses

La plupart des infections HPV se déroulent de manière asymptomatique. En outre, la plupart des infections disparaissent également spontanément. On parle alors de clairance (*clearance*) du virus. Il n'existe pas de consensus sur la question de savoir si le virus a alors vraiment disparu du corps.

La vaccination vise en premier lieu la prévention des formes muqueuses d'infections HPV symptomatiques, à savoir les cancers du col utérin, d'autres sites de la région anogénitale et en d'autres endroits. La prévention des verrues anogénitales peut également être ciblée par la vaccination. La suite du texte se concentre dès lors sur ces présentations cliniques.

### *Cancer du col de l'utérus*

Lorsque l'épithélium cervical est infecté par un HR-HPV, l'infection évolue dans la plupart des cas de manière asymptomatique et le virus devient indétectable après un certain temps. Les résultats d'une vingtaine d'études sur la clairance du virus divergent fortement. Le pourcentage de femmes infectées chez qui le HPV n'est plus décelable après un an variait selon l'étude de 37% jusqu'à 91% (Trottier et al., 2006).

Si la clairance du virus ne se produit plus et qu'il est donc question d'une infection persistante, le développement du cancer du col de l'utérus peut se dérouler en trois stades: 1) infection, 2) progression de l'infection vers des lésions précancéreuses, et 3) invasion. L'évolution clinique possible d'une infection de l'épithélium cervical par HPV est schématisée à la Figure 4.

En outre, il n'est pas possible de déterminer au préalable si une infection HPV sera persistante ou non. La constatation se fait toujours ultérieurement. Il n'existe par ailleurs aucun consensus sur la définition d'une infection persistante. Cela dépend de l'intervalle entre deux consultations et varie très fort d'une étude à l'autre. La définition généralement utilisée dans les études cliniques parle d'une infection pour laquelle le même type d'ADN de HPV est encore décelable après 6 à 12 mois.

Si l'infection HPV persiste, l'épithélium peut présenter des anomalies sous forme d'atypie et de dysplasie légère. Ces anomalies restent au départ limitées à maximum un tiers de l'épaisseur de l'épithélium. Régression spontanée et clairance finale du virus constituent la règle générale. Ce faible grade d'anomalies est désigné sous le nom de néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1).

Une CIN1 peut toutefois se développer ensuite et provoquer des anomalies graves de l'épithélium sous forme de dysplasie s'étendant à toute l'épaisseur de l'épithélium (CIN2). En cas de CIN3, une instabilité génétique des cellules hôtes apparaît, entraînant une dégénérescence de celles-ci en cellules tumorales. Si les cellules nouvellement infectées mûrissent et se développent, le virus se multiplie et de nouvelles particules virales sont formées.

Une clairance spontanée se produit généralement (60% des cas) en cas de CIN1 tandis que seul 1% évolue finalement vers un cancer. Dans le cadre d'une CIN2 et d'une CIN3, la proportion de lésions qui régressent spontanément est nettement plus faible (30-40%) et, en l'absence de traitement, plus de 12% aboutiront à un cancer (Ostor, 1993; Holowaty et al., 1999). Une CIN3 présente un risque plus élevé d'évoluer en carcinome cervical invasif. Dans ce cas, la barrière constituée par la membrane basale est franchie et le cancer s'étend au tissu conjonctif et peut métastaser.

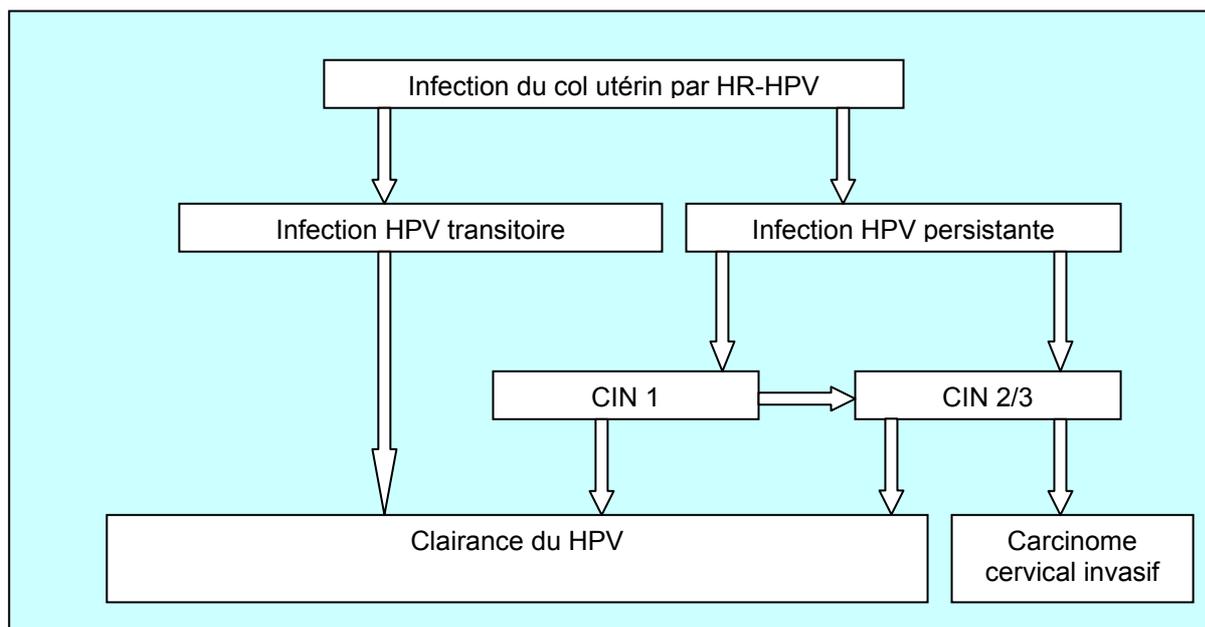


Figure 4 Evolution clinique possible d'une infection du col utérin par un papillomavirus humain à haut risque (HR-HPV). (CIN = néoplasie intra-épithéliale cervicale). (Figure adaptée de Burgmeijer R et al. 2007)<sup>26</sup>

Une nouvelle classification a récemment été développée pour le protocole de la cytologie cervicale. Elle est basée sur de nouvelles convictions concernant la survenue de lésions du col de l'utérus, à savoir LSIL (lésions intra-épithéliales squameuses de faible grade) et HSIL (lésions intra-épithéliales squameuses de haut grade), et cancer. La LSIL correspond à une CIN1 et la HSIL à une CIN2/3 ou CIS. Les types de HPV tant à haut risque qu'à faible risque provoquent des LSIL, tandis qu'à tous les autres stades on retrouve principalement des types de HPV à haut risque (Baseman & Koutsky, 2003).

Bien qu'une infection HR-HPV précède presque obligatoirement un carcinome cervical, une infection HR-HPV ne conduira pas nécessairement à un carcinome cervical. Une infection HPV ne provoquera un cancer du col de l'utérus ou ses précurseurs que chez 0,02-0,22% des femmes (Ostor, 1993). En cas d'infection à HPV16 persistant durant 5 ans, une femme présente un risque absolu de 40% de voir se développer chez elle une anomalie CIN3 (Khan MJ et al., 2005). Les facteurs déterminant si une infection HPV persiste et évolue vers des lésions cervicales et/ou un cancer font encore l'objet d'études. Un certain nombre de facteurs ont toutefois été associés dans des études épidémiologiques à un risque accru de cancer du col utérin, tels que l'âge avancé (Castle et al., 2005), fumer (Moscicki et al., 2006; International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer, 2006), l'usage prolongé de contraceptifs oraux (Smith et al., 2003; Baseman & Koutsky, 2003), la multiparité (Munoz, 2006), l'immunodéficience (dont HIV), la présence d'autres infections sexuellement transmissibles (dont *Clamidia trachomatis*) (Moscicki et al., 2006) et certaines caractéristiques génétiques, ethniques et socio-économiques de l'hôte (Sheurer et al., 2005).

Outre les lésions cellulaires squameuses (CIN ou néoplasie intra-épithéliale cervicale), il existe également des lésions glandulaires (CGIN ou néoplasie glandulaire intra-épithéliale cervicale). L'adénocarcinome in situ (AIS) est considéré comme une lésion pré-maligne de ces lésions glandulaires. L'AIS est également provoqué par le HPV 16 et HPV 18. Le problème réside actuellement dans la déficience du dépistage cytologique de l'AIS. La sensibilité de la cytologie pour le dépistage de ces lésions est plus basse que pour la CIN (<50%). Les lésions glandulaires font généralement l'objet d'une découverte accidentelle lorsqu'elles vont de pair avec une CIN.

Différents registres du cancer dans les pays où le taux de couverture du programme de dépistage national est élevé (par exemple en Angleterre et au Pays de Galles) montrent que l'incidence de l'AIS et de l'adénocarcinome invasif du col de l'utérus augmentent progressivement et principalement dans la catégorie d'âge plus jeune. L'importance du risque de voir un AIS évoluer en adénocarcinome invasif n'est pas connu (Zielinski et al., 2003; IARC, 2005).

#### *Autres tumeurs anogénitales*

Bien que les infections à HPV soient principalement associées au cancer du col de l'utérus, il ne faut pas perdre de vue qu'elles peuvent également provoquer des tumeurs malignes à *d'autres sites de la région anogénitale*, tels que la vulve, le vagin, le pénis et l'anus (Stanley, 2006a).

Contrairement au cancer du col de l'utérus, tous les cancers du vagin et de la vulve ne peuvent être corrélés à une infection HPV. Cependant, la majorité des cancers vaginaux et des néoplasies intra-épithéliales de grade 3 sont positifs pour le HPV. C'est vrai dans la moitié des cas pour les cancers de la cellule squameuse vulvaire (Daling & Sherman, 1996). Par analogie avec les gradations CIN pour le cancer du col utérin, on parle, en cas de néoplasies intra-épithéliales vaginales et vulvaires respectivement de VaIN et de VIN.

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) est d'avis que le lien causal entre les formes citées de cancer et le HPV16 est avéré et que les preuves sont encore limitées en ce qui concerne la carcinogénicité du HPV18 (IARC, 2007; Cogliano, 2005a).

#### *Tumeurs localisées en d'autres sites*

Une *review* de plus de 5.000 cas de cancer de la *région crânio-occipitale* a permis, grâce à un test PCR, de démontrer la présence d'ADN de HPV dans 25,9% des cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx au niveau desquels les génotypes HPV16 et HPV18 se retrouvent le plus souvent (Kreimer et al., 2005). L'IARC est d'avis que la carcinogénicité du HPV16 est suffisamment démontrée en cas de carcinome dans la bouche et la cavité bucco-pharyngée. Il n'existe pas encore de preuves suffisantes concernant le lien entre le HPV et le cancer de l'œsophage (IARC, 2007).

#### *Papillomatose respiratoire récurrente (PRR)*

La PRR est une maladie très sérieuse mais rare, caractérisée par des verrues ou papillomes récurrents au niveau des voies respiratoires supérieures, principalement du larynx. En fonction de l'âge auquel la maladie apparaît pour la première fois, on parle chez les jeunes enfants de *Juvenile Onset RRP (JORRP)* et chez les adultes de *Adult Onset RRP (AORRP)*. Dans les deux cas, la maladie doit être principalement attribuée à une infection par HPV6 ou HPV 11 (Munoz et al., 2006).

Il est admis que la JORRP est la conséquence d'une transmission verticale du HPV de la mère à l'enfant durant l'accouchement. Cependant, vu la faible prévalence des JORRP, l'infection HPV et/ou les verrues génitales chez la mère ne constituent pas une indication pour une césarienne destinée à prévenir cette pathologie chez le jeune enfant.

#### *Verrues anogénitales (condylomata acuminata)*

Les verrues anogénitales sont des tumeurs en forme de chou-fleur qui apparaissent dans la région génitale (pénis, scrotum, vulve, anus et périnée) tant chez l'homme que chez la femme. Elles se rencontrent moins souvent au niveau du col utérin et du vagin. Comme mentionné précédemment, les HPV 6 et HPV 11 sont principalement associés à l'apparition de verrues génitales.

Leur évolution clinique peut être très variable: d'une régression spontanée, en passant par une présence immuable durant un temps plus ou moins long, à une croissance et une extension rapide des lésions.

Les récives sont fréquentes, même après thérapie. Dans 25 à 67 % des cas, elles surviennent dans les trois mois.

## 2.6. Epidémiologie

### Au niveau mondial

#### *Présence d'infections HPV asymptomatiques*

La grande majorité des femmes contractent une infection à HPV durant leur vie (*life-time risk*) (WHO, 2005). En 2006, le nombre de femmes chez qui de l'ADN de HPV a pu être décelé est estimé au niveau mondial à 291 millions (prévalence instantanée). La présence du HPV16 ou HPV18 a été décelée chez 105 millions (Burchell et al., 2006).

En 2006, une méta-analyse de 156 études a chiffré la prévalence mondiale de l'infection HPV asymptomatique (tous types confondus) à 10,4%. D'importantes différences géographiques semblent exister. La prévalence la plus élevée se trouve en Afrique (22,1%), la plus faible en Asie (7,9%). L'Amérique du Nord et du Sud ensemble notent une prévalence de 12,9% contre 8,1% en Europe (Burchell et al., 2006). Des études de prévalence des types de HR-HPV montrent la même image: 18% en Afrique subsaharienne, 10% en Amérique du Sud, 5% en Asie et 4% en Europe (Clifford et al., 2005b); Lowndes et al., 2005).

En examinant, dans la même méta-analyse, la prévalence spécifique par tranche d'âge des infections HPV asymptomatiques, on remarque une courbe qui culmine (environ 22%) dans la tranche d'âge inférieure à 20 ans et diminue rapidement jusqu'à environ 10% entre 30 et 34 ans. La courbe reste ensuite constante pour enfin diminuer lentement jusqu'à environ 7% dans le groupe des 50-54 ans et rester plane jusqu'à la tranche d'âge de 60-64 ans incluse. La tranche d'âge à partir de 65 ans présente à nouveau une augmentation marquée, excepté en Asie (Burchell et al., 2006; Trottier & Franco, 2006). Il est suggéré que cette dernière augmentation puisse être attribuée à un effet de cohorte, une réactivation d'infections latentes en raison d'une diminution de l'immunité et/ou le fait de contracter de nouvelles infections par l'intermédiaire de nouveaux partenaires.

La prévalence de l'infection HPV chez l'homme est plus difficile à établir car les méthodes d'échantillonnage varient et sont moins bien validées que celles utilisées chez la femme. Des études à ce sujet montrent dès lors des chiffres divergents. Une *review* de 13 études a mis en évidence des prévalences allant de 3,5% à 45% (tous types de HPV) et de 2,3% à 34,8% pour les types HR-HPV. Parmi les types de HR-HPV, le plus fréquemment rencontré est le HPV16. Une infection HPV est plus souvent constatée chez les hommes homo- ou bisexuels que chez les hétérosexuels (Burchell et al., 2006; Dunne et al., 2006).

#### *Apparition de manifestation clinique d'infections HPV*

Dans le classement des cancers les plus fréquents, le cancer du col de l'utérus figure à la deuxième place. Chaque année dans le monde, environ 500.000 femmes présentent un cancer du col de l'utérus et entre 250.000 et 275.000 femmes décèdent des suites d'un carcinome cervical (Parkin & Bray, 2006).

Malgré les programmes de dépistage, le cancer du col de l'utérus reste en Europe, à une exception près, la cause principale de décès par cancer chez les femmes entre 15 et 44 ans et la cause principale de décès dus au cancer chez les moins de 35 ans. Selon les estimations les plus récentes (2004) le nombre annuel de nouveaux diagnostics de cancer du col utérin dans l'Union européenne (25 états membres) s'élève à plus de 31.000 et le nombre de femmes décédées des suites de ce type de cancer à 14.000. Pour tout le continent européen ces chiffres sont respectivement de 52.000 et 27.000 (Arbyn et al., 2007a).

Le taux d'incidence standardisé selon l'âge en Europe varie de 5/100.000 en Finlande à 24/100.000 en Roumanie (standardisé au moyen de la population standard mondiale) (Arbyn et al., 2007a&b). Au niveau des sous-continent, on trouve les incidences les plus élevées en Afrique de l'Est (34/100.000) et les plus faibles en Asie de l'Est et en Australie/Nouvelle Zélande (7/100.000) (Ferlay et al., 2004).

Partant de la supposition de l'absence de toute intervention (par exemple sous forme de vaccination), on s'attend à ce que l'incidence du carcinome cervical ait augmenté de 40% au niveau mondial en 2020 par rapport à 2002 (de 493.000 à 703.500) et que 80% des cas se produiront dans les pays en développement (Parkin & Bray, 2006). En raison de l'important accroissement de population et du vieillissement de la population dans ces pays, les chiffres pourraient même atteindre 90% en 2020.

Selon les estimations, environ 2000 cas de carcinome vulvaire se produisent chaque année en Europe et 30.000 lésions vulvaires (*vulvar intra-epithelial neoplasia*, VIN3) et vaginales (*vaginal intra-epithelial neoplasia*, VaIN3) pré-malignes. L'incidence des carcinomes vulvaires chez les femmes jeunes progresse. Le carcinome vulvaire verruqueux de la cellule basale est, dans 80-90% des cas, positif pour le HPV16 (Tavassoli & Devilee, 2003).

Les types de virus HPV6 et HPV11 provoquent, selon les estimations, 450.000 cas de verrues génitales chaque année en Europe. Selon les indications, l'incidence des verrues génitales a augmenté durant les dernières décennies

([http://www.hpa.org.uk/infections/topics.az/hiv\\_and\\_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics.az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm); Koshiol et al., 2004).

### Au niveau belge

La mortalité due au cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer en Belgique depuis les années cinquante du siècle dernier, mais depuis 1990, elle ne diminue plus malgré le recours croissant aux frottis cervicaux.

Les chiffres de mortalité par cancer du col de l'utérus en Belgique ne sont toutefois pas exacts car, dans un nombre important de cas de décès dus au cancer du col utérin, aucune distinction n'est faite entre col utérin et corps de l'utérus. Selon les estimations, durant les années nonante du siècle dernier, environ 300-350 femmes sont décédées chaque année d'un cancer du col de l'utérus (Arbyn & Geys, 2002). La survie à cinq ans après diagnostic d'un cancer du col de l'utérus s'élevait pour la période 1997-2001 à 65% (Van Eyken & De Wever, 2006). Les femmes nées après 1940 présentent un risque plus élevé dû à l'exposition accrue au HPV. Ce risque accru n'est pas suffisamment compensé par le dépistage spontané, caractérisé aussi bien par un sur-dépistage et un sous-dépistage de certains groupes de la population que par la qualité hétérogène de l'échantillon (Bray et al., 2002; Arbyn & Geys, 2002). En Belgique, le dépistage du cancer du col est surtout opportuniste. Il existe quelques programmes de dépistage organisés au niveau provincial mais la majeure partie du dépistage s'effectue à la demande de la femme elle-même ou de son médecin. De ce fait, le taux de couverture pour le groupe cible entre 25 et 64 ans ne s'élevait pour la période 1996-2000 qu'à 58.9% pour un budget national annuel total pour la cytologie cervicale (échantillon et lecture) d'environ 25.000.000 euros (Arbyn & Van Oyen, 2004).

En 1995, le taux de mortalité standardisé européen pour le cancer du col de l'utérus était en Belgique de 4,6 pour 100.000 par an, alors qu'en Finlande par exemple ce taux était ramené à 1,7 pour 100.000 par an grâce à un dépistage quinquennal organisé (Bray et al., 2002). Selon le registre national du cancer, 749 diagnostics de cancer du col de l'utérus ont été posés en 1993 dont 482 (64%) en Flandre, 206 (28%) en Wallonie et 61 (8%) en région bruxelloise (Arbyn & Van Oyen, 2000). Le registre flamand du cancer a enregistré, en 2000, 562 femmes présentant un carcinome *in situ* et 411 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Pour les années 2000 et 2001 réunies, 803 nouveaux diagnostics de cancer du col de l'utérus ont été posés en Flandre. Par le passé, les femmes présentant un cancer du col de l'utérus n'étaient pas ou insuffisamment dépistées (Van Eyken & De Wever, 2006). Depuis juillet 2005, il existe une nouvelle Fondation belge du Registre du cancer qui permettra sans doute un enregistrement plus correct des diagnostics de cancer. Les chiffres ci-dessus doivent être considérés avec les réserves nécessaires car on constate, d'une part, un sous-rapportage des cancers invasifs et, d'autre part, un mauvais enregistrement des cas de *carcinoma in situ*.

## 2.7. Comportement sexuel des jeunes en Belgique

L'âge moyen auquel les filles sont sexuellement actives pour la première fois varie en Europe entre 15 et 20 ans (Wright et al., 2006).

En Flandre, environ la moitié des jeunes ont une expérience des rapports sexuels vers l'âge de 17-18 ans (Maes & Vereecken, 2002). Parmi les jeunes ayant déjà eu une expérience sexuelle, l'âge moyen du premier rapport est de 15,5 ans (Maes & Vereecken, 2000). Dans la tranche d'âge des 13-14 ans, 11% des garçons et 4% des filles semblent avoir déjà eu une expérience sexuelle (coït).

En Communauté française, l'âge médian des premiers contacts sexuels est de 17 ans. Chez les jeunes dans la tranche d'âge des 15-18 ans, 44% ont eu, au moins une fois, des rapports sexuels. Dans ce groupe, 12% déclarent les avoir eus avant l'âge de 14 ans (Piette & Parent, 2003).

## 2.8. Vaccination

Un aperçu scientifique des connaissances disponibles concernant les vaccins HPV figure dans un récent article de review de Arbyn et Dillner (Arbyn & Dillner, 2007).

### Vaccins

Le premier vaccin contre le HPV ( Gardasil<sup>®</sup>) a été enregistré le 20 septembre 2006 par l'European Medicines Agency (EMA). L'enregistrement européen d'un deuxième vaccin ( Cervarix<sup>®</sup>) a eu lieu le 24 septembre 2007.

Comme mentionné précédemment, la capsule du HPV est constituée de deux protéines (L1 et L2) qui entourent le génome. Pour développer les vaccins HPV, on est parti de la constatation que les anticorps sériques neutralisants sont dirigés vers les épitopes de la protéine L1 de la capsule.

Au début des années nonante du siècle dernier, on a découvert que les « Virus Like Particles » (VLP) pouvaient être développées en exprimant la protéine L1 de la capsule notamment dans des cellules de levure ou des lignées cellulaires provenant d'insectes. Une VLP est, au niveau de sa structure, morphologiquement identique aux capsules rondes des virions, mais ne contient pas d'ADN viral. Une VLP est à même d'induire des anticorps sans se multiplier. De ce fait, le risque d'infection est inexistant et, par extension, celui de développer un cancer consécutivement à une vaccination HPV l'est tout autant (Stanley, 2006a); (Kahn & Bernstein, 2005).

Les VLP induisent chez l'homme des titres d'anticorps pouvant être 40 fois supérieurs aux titres constatés après une infection naturelle. On considère qu'en générant des taux d'anticorps élevés, il se produit une transsudation prolongée des anticorps à partir du sérum vers les muqueuses cervicales. La concentration en anticorps IgG est suffisamment élevée pour lier les particules de virus et les neutraliser. La corrélation précise entre les titres d'anticorps HPV spécifiques et la protection contre une infection HPV ainsi qu'une évolution éventuelle vers de lésions intra-épithéliales et le cancer, n'est actuellement pas connue (Stanley, 2006; Kahn & Bernstein, 2005).

Les anticorps neutralisants formés après vaccination au moyen des vaccins L1 VLP semblent être spécifiques du type. Il existe des indications de protection croisée partielle contre une infection incidente à HPV de type 31 et 45 (Harper et al., 2006). De plus amples explications à ce sujet sont données sous « *effet recherché – critères d'évaluation virologique* ».

Dans le cas du Gardasil<sup>®</sup>, on utilise pour la production de L1-VLP une levure selon un procédé éprouvé lors de la production du vaccin contre l'hépatite B. Pour Cervarix<sup>™</sup>, on utilise un vecteur viral recombinant, produit sur une ligne cellulaire provenant d'insectes, une technique qui n'a pas encore été appliquée jusqu'à présent (Wood et al., 2006). Les deux vaccins diffèrent également en ce qui concerne l'adjuvant utilisé. Le Gardasil<sup>®</sup> contient du sulfate d'hydrophosphate d'aluminium comme adjuvant tandis que le Cervarix<sup>™</sup> contient un nouvel adjuvant, à savoir l'ASO4. Il s'agit d'une combinaison d'hydroxyde d'aluminium et d'un dérivé lipidique purifié à partir de *Salmonella Minnesota* (Stanley, 2006a; Wood et al., 2006).

Les deux vaccins HPV contiennent des VLP des types HPV16 et HPV18. Gardasil<sup>®</sup> contient en outre des VLP des types HPV6 et HPV11.

Tableau 1: Comparaison des propriétés des deux vaccins HPV (adaptée en fonction des notices scientifiques)

	<b>Gardasil®</b>	<b>Cervarix®</b>
<b>Type de vaccin</b>	protéine L1 VLP	protéine L1 VLP
<b>Composition</b>	HPV 6: 20µg HPV 11: 40µg HPV 16: 40µg HPV 18: 20µg	HPV 16: 20µg HPV 18: 20µg
<b>Vecteur eucaryote pour la production de VLP</b>	Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Cellules d'insectes <i>Trichoplusia ni</i> Hi-5
<b>Adjuvant</b>	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium	AS04 (hydroxyde d'aluminium + dérivé lipidique A purifié de <i>Salmonella Minnesota</i> )
<b>Schéma vaccinal</b>	0-2-6 mois	0-1-6 mois

### Mode d'administration et dosage

Gardasil® doit être administré par voie intramusculaire en 3 doses de chacune 0,5 ml selon le schéma 0, 2, 6 mois. Un schéma un peu plus flexible est possible: la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première et la troisième dose au moins trois mois après la deuxième. Les trois injections doivent être réalisées dans un délai d'un an.

Cervarix® est recommandé pour une administration intramusculaire en 3 doses de chacune 0,5 ml, selon un schéma 0, 1, 6 mois. En ce qui concerne Cervarix®, la notice scientifique ne décrit aucune flexibilité du point de vue du schéma d'administration.

### Effet recherché

Afin d'évaluer l'efficacité des vaccins HPV, différents critères d'évaluation (*endpoints*) peuvent être utilisés comme critères d'évaluation, qu'ils soient cliniques, virologiques ou immunologiques.

#### Critères d'évaluation cliniques

Les *résultats* cliniques mesurent des affections qui peuvent être diagnostiquées chez le patient par des examens physiques ou de laboratoire. Dans le cas du HPV, il s'agit des stades CIN et du carcinome invasif. Pour des raisons éthiques, ce dernier n'est pas retenu comme critère d'évaluation. Les stades CIN2, CIN3 et AIS sont, selon la FDA et l'OMS, les seuls critères d'évaluation appropriés qui soient acceptés (Wood et al., 2006; Pagliusi & Teresa, 2004). L'EMA a également manifesté sa préférence pour des critères d'évaluation cliniques plutôt que virologiques.

#### Efficacité prophylactique

Le Tableau 2 donne un aperçu des critères d'évaluation cliniques utilisés pour le Gardasil®. Les données des différentes études cliniques chez la femme de 16 à 26 ans y sont regroupées. Les analyses ont été effectuées au sein d'une population dite « *per-protocol efficacy* », c'est-à-dire que les sujets ont reçu les 3 vaccinations en 1 an, qu'aucune importante déviation par rapport au protocole ne s'est produite et qu'il n'y avait aucune exposition à un des types de HPV pertinents avant la 1<sup>ère</sup> dose et jusqu'à 1 mois après la dernière dose.

Au total il est apparu que 73% des sujets vaccinés dans le cadre de ces études étaient PCR-négatifs de même que séronégatifs (donc exposés à aucun des quatre types de HPV présents dans le vaccin). Les taux d'efficacité du Tableau 1 donne une vue sur l'efficacité prophylactique du vaccin (EMEA).

Tableau 2 Efficacité du Gardasil® chez des femmes de 16 à 26 ans (PCR négatives et séronégatives pour HPV 6, 11, 16 et 18), déterminée sur base des critères d'évaluation cliniques (Par protocole) (EMEA; Joura et al., 2007).

Critère d'évaluation	Gardasil®		Placebo		Efficacité	
	N	Cases	N	Cases	%	95% IC*
HPV16/18 - CIN2/3 ou AIS associés	8.487	0	8.460	53	100,0	92,9-100,0
HPV 6/11/16/18 - CIN 1, 2/3 ou AIS associés	7.858	4	7.861	83	95,2	87,2-98,7
HPV 6/11/16/18 – verrues génitales associées	7.897	1	7.899	91	98,9	93,7-100,0
HPV 16/18 – VIN 2/3 associées <sup>54</sup>	7.897	0	7.899	8	100,0	42,0-100,0
HPV 16/18 – VaIN 2/3 associées <sup>54</sup>	7.897	0	7.899	7	100,0	31,0-100,0

\* IC = intervalle de confiance.

AIS: *adenocarcinoma in situ*; CIN: *cervical intra-epithelial neoplasia*; VIN: *vulvar intra-epithelial neoplasia*; VaIN: *vaginal intra-epithelial neoplasia*.

Les critères d'évaluation cliniques CIN1+ et les verrues génitales ont été évalués durant une période d'observation de 24 mois chez les jeunes femmes; les critères d'évaluation cliniques VIN et VaIN ont été évalués durant une période d'observation de 36 mois.

Gardasil® s'est avéré efficace à plus de 95% contre toutes les formes cliniques d'expression des infections HPV dues aux types contenus dans le vaccin (6, 11, 16 et 18), des verrues génitales au *carcinoma in situ* (CIS), et même à 100% pour les lésions associées aux HPV 16/18, à partir de CIN2 (reprises ultérieurement comme CIN2+).

L'efficacité contre les lésions vulvaires associées aux HPV 6, 11, 16 ou 18 de haut grade (VIN2/3) s'élevait également après un suivi de 24 mois à 100%, tandis que celle contre les lésions vaginales de haut grade (VaIN2/3) ne présentait pas à ce moment de différence statistiquement significative par rapport au placebo. Dans un récent rapport découlant d'un suivi de 3 ans, on a également pu démontrer une protection à 100% du Gardasil® contre les lésions VaIN2/3 (Joura et al., 2007).

Une étude-pont a comparé l'immunogénicité du Gardasil® chez des garçons et filles de 9 à 15 ans à celle des femmes de 16 à 26 ans. La réponse anti-HPV (séroconversion) était comparablement élevée (99%) dans les différents groupes d'âge. Les essais cliniques ont montré des taux d'anticorps plus élevés chez les 9-15 ans par rapport aux femmes de 16-26 ans (FDA, 2006). L'efficacité prophylactique du Gardasil® chez les filles âgées de 9 à 15 ans en a été déduite. L'efficacité prophylactique n'a pas été évaluée pour les garçons/hommes (EMEA).

L'efficacité prophylactique du **Cervarix®** a été évaluée lors de deux études en double aveugle, randomisées, contrôlées contre placebo.

Une étude de phase II, réalisée auprès de 1.113 femmes (de 15 à 25 ans) qui n'avaient pas encore été exposées à des types de HPV oncogènes (c.-à-d. testées ADN négatives pour HPV de types 16, 18 et pour 12 autres types d'HPV oncogènes, séronégatives pour les HPV de types 16 et 18 et cytologie normale) a évalué l'efficacité prophylactique contre l'infection par le HPV16 et/ou HPV18. Durant la période de suivi de 27 mois, cinq cas d'infection à HPV16 en/ou 18 persistant durant 12 mois ont été constatés dans le groupe contrôle et 1 cas dans le groupe vacciné. Parmi ces 1.113 femmes, 776 ont ensuite été suivies jusqu'à en moyenne 5 ans après la première vaccination. Dans ce groupe, 10 cas d'infection à HPV16 et/ou HPV18 persistant durant 12 mois ont été constatés dans le groupe contrôle et aucun cas dans le groupe vacciné, ce qui correspond à une efficacité de 100% du Cervarix contre des infections à HPV16 et/ou HPV18 persistant durant 12 mois (95%IC: 66,5-100) (EMEA; Harper et al., 2006).

Dans une étude de phase III, des femmes (de 15 à 25 ans) ont été incluses sans que soit prise en considération la présence ou non d'une infection HPV, c'est-à-dire quel que soit le statut de la cytologie, de la sérologie HPV et de l'ADN de HPV au moment de l'inclusion dans l'étude.

Le Tableau 3 résume les données d'efficacité de cette étude de phase III chez des femmes qui, préalablement à la première vaccination, étaient HPV ADN négatives et séronégatives pour les deux types de HPV contenus dans le vaccin (74% du groupe total).

L'évaluation a été réalisée sur base des critères d'évaluation cliniques suivants: CIN2+ associée à HPV16 et/ou HPV18 (critère d'évaluation primaire) et infection persistant durant 12 mois provoquée par l'un des deux types de HPV ou les deux (critères d'évaluation secondaire).

Tableau 3 Efficacité du Cervarix® chez les femmes âgées de 15 à 25 ans inclus qui, lors de l'inclusion dans l'étude, étaient ADN négatives pour HPV et séronégatives pour HPV16 et HPV18 (analyse intermédiaire avec suivi de 15 mois). L'efficacité a été établie sur base des critères d'évaluation cliniques (Paavonen et al., 2007).

Critères d'évaluation	Cervarix®		Placebo		Efficacité	
	N	Cases	N	Cases	%	95% IC*
HPV 16/18 – lié à CIN 1+	7.788	3	7.838	28	89,2	59,4-98,5
HPV 16/18 – lié à CIN 2 +	7.788	2	7.838	21	90,4	53,4-99,3
Infection à HPV16/18 persistant durant 6 mois	6.344	38	6.402	193	80,4	70,4-87,4
Infection à HPV16/18 persistant durant 12 mois	3.386	11	3.437	46	75,9	47,7-90,2

\* IC = intervalle de confiance.

CIN: *cervical intra-epithelial neoplasia*.

La durée moyenne du suivi des femmes dans cette analyse intermédiaire s'élève à 14,8 (SD 4,9) mois.

Dans cette étude, il est apparu que certaines lésions CIN2+ détectées contenaient, outre des HPV de type 16 ou 18, également d'autres types oncogènes. Si un de ces autres types oncogènes a également été retrouvé dans un échantillon cytologique antérieur (préalable à la détection de la lésion CIN2+), une relation causale entre ce type de HPV (et non le type 16 ou 18) et la lésion CIN2+ est considérée comme très vraisemblable. Sur base de cette définition, 3 lésions CIN2+ (2 dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe contrôle) n'ont pas été attribuées à une infection à HPV16 ou HPV18 mais à un autre type de HPV oncogène. De ce fait, aucun cas de lésions CIN2+ liées au HPV16/18 n'a été retenu dans le groupe vacciné et seulement 20 cas dans le groupe contrôle. Il en a été conclu que le Cervarix®, tout comme le Gardasil®, a une efficacité de 100% (95%IC, 74,2-100) contre les lésions CIN2+ liées au HPV16/18 chez les femmes indemnes de HPV16/18.

Dans des études-ponts chez des filles de 10 à 14 ans, on a constaté, un mois après la troisième dose de Cervarix®, une séroconversion pour les HPV de type 16 et 18 chez toutes les personnes vaccinées avec des GMT au moins deux fois plus élevés que les GMT des études chez les femmes de 15 à 25 ans. C'est sur cette base que l'efficacité prophylactique du Cervarix® chez les filles de 10 à 14 a été acceptée (Pedersen et al., 2007).

Le vaccin est efficace à 100% contre toute anomalie histologique cervicale associée au HPV types 16 ou 18 chez les femmes qui auparavant n'avaient pas contracté d'infection HPV de ces types.

#### Efficacité chez des patients présentant une infection HPV actuelle ou antérieure

Il est important de noter que le haut degré de protection contre les lésions CIN2+ associées au HPV16/18 après vaccination au moyen de Gardasil® (Tableau 1) et de Cervarix® (Tableau 2) concerne des femmes jeunes qui, juste avant et pendant l'administration du vaccin étaient négatives pour le HPV.

Le Tableau 4 montre la protection conférée par le Gardasil® contre les HPV16/18 en fonction du statut HPV initial (présence d'ADN de HPV16/18 mesurée par PCR et/ou d'anticorps contre ces types mesurés au moyen de tests sérologiques).

Tableau 4: Protection contre la CIN2+ ou l'adénocarcinome in situ du col de l'utérus par vaccination au moyen de Gardasil chez les femmes âgées de 15 à 26 ans inclus (résultats de phase 2 et phase 3 provisoire (après 24 mois)) [www.fda.gov].

Statut HPV16/18 initial		Gardasil®			Placebo			Efficacité	
PCR	Sérologie	N	Cases	Rate (/100 PA) ¥	N	Cases	Rate (/100 PA) ¥	%	95% IC*
<b>Total*</b>		<b>9381</b>	<b>122</b>	<b>0.6</b>	<b>9896</b>	<b>201</b>	<b>0,9</b>	<b>39,0%</b>	<b>23,3-51,7%</b>
-	-	9342	1	0	9400	81	0,4	98,8%	92,9-100%
-	+	853	0	0	910	4	0,2	100,0%	<0-100%
+	-	661	42	3.2	626	57	4,6	31,2%	<0-54,9%
+	+	473	79	9.1	499	69	7,3	-24,7%	<0-10,1%

\* Les totaux pour les différents groupes ne concordent pas toujours avec la somme des chiffres dans les sous-groupes étant donné que des sujets pour HPV16 et HPV18 peuvent appartenir à des sous-groupes différents.

¥ PA = personne an

L'efficacité du vaccin contre des lésions CIN2+ ou AIS+ (quel que soit le statut HPV avant et pendant l'étude) s'élevait à 39% chez les femmes entre 16 et 26 ans. En ce qui concerne les verrues génitales, le taux était de 68,5% (non repris dans le Tableau 4).

Chez les femmes porteuses d'HPV types 16 et/ou 18 (PCR+), la protection n'était que de 31,2% (si séronégatives) ou absente (si également séropositives). On peut formuler l'hypothèse que ce taux de protection augmentera encore avec la durée du suivi car le nombre de cas de CIN2+, de *carcinoma in situ* et de verrues génitales dans le groupe vacciné se stabilise à court terme tandis que le nombre de cas pathologiques dans le groupe non vacciné augmente progressivement avec le temps. Vu le petit nombre dans les différents groupes repris dans le Tableau 4 et les larges intervalles de confiance pour les estimations de l'efficacité, ces chiffres doivent être interprétés avec la prudence nécessaire.

Des individus contaminés par un ou plusieurs types de HPV avant vaccination restent encore protégés contre les lésions cliniques provoquées par d'autres types de HPV présents dans le vaccin. Dans les études sur le Gardasil®, à un âge moyen de 20 ans (maximum 4 partenaires sexuels), lors de l'inclusion 73% du groupe vacciné et 75% du groupe placebo étaient encore « indemne de HPV » au jour 0. Vingt % étaient positifs pour seulement un des quatre types, 5% pour deux types, et seulement 1.2% positifs pour trois types et seulement 0.1% était positif pour les quatre types au début de l'étude. Cela signifie qu'un programme de vaccination de rattrapage pour le groupe d'âge des 15 à 26 ans inclus est encore susceptible de fournir un bénéfice pour la santé (Ferris, 2006).

Un profil similaire a été constaté dans des études sur le Cervarix®. Dans l'étude de phase III précitée, réalisée chez des femmes de 15 à 25 ans, 74% d'entre elles étaient encore « indemnes de HPV » au jour 0 et 26% des participantes présentaient des caractéristiques d'infection actuelle ou antérieure à HPV16 et/ou HPV18. Chez 20% d'entre elles, des indications d'une infection antérieure (séropositives pour HPV16 et/ou HPV18) ont été trouvées. Sept pourcent des femmes étaient contaminées au moment de la vaccination (HPV16 et/ou HPV18 ADN positif) et seulement 0,5% étaient ADN positives pour les deux types (EMEA).

Pour le Cervarix® également, il a été démontré que le vaccin ne possède aucun effet thérapeutique chez les femmes ADN positives pour le HPV de types 16 et/ou 18. (Hildesheim et al., 2007).

D'autre part, le vaccin semble effectivement être immunogène chez des femmes de plus de 25 ans. Dans une étude chez des femmes de 15 à 55 ans (n=666) la réponse immunitaire après OCT323b

trois doses de Cervarix<sup>®</sup> (0, 1, 6 mois) selon l'âge (15-25 ans, 26-45 ans et 46-55 ans) a été examinée. Dans les trois groupes d'âge, une réponse immunitaire a été constatée 1 mois après la 3<sup>e</sup> dose chez toutes les femmes et pour les deux types de HPV (16 et 18) avec des GMT de loin supérieurs au seuil d'anticorps atteint après infection naturelle chez des femmes de 15 à 25 ans (Schwarz et al., 2006). Bien que les GMT après vaccination soient plus faibles dans la tranche d'âge supérieure (46-55 ans), ceux-ci se maintenaient, 18 mois après le début de la vaccination, au niveau des titres correspondant à une efficacité du vaccin durant 4,5 ans dans une étude d'efficacité chez des femmes âgées de 15 à 25 ans (Schwarz et al., 2007; Harper et al., 2006). L'efficacité prophylactique du vaccin contre une pathologie importante au niveau du col de l'utérus n'a jusqu'à présent pas été examinée dans des études d'efficacité chez les femmes de plus de 25 ans.

### *Critères d'évaluation virologiques*

On distingue trois critères d'évaluation virologiques différents (Wood, 2006), à savoir:

- infection incidente;
- infection persistante;
- démontrabilité de certains types de HPV.

Infection incidente signifie que l'ADN de HPV est détecté chez une personne précédemment négative. Pour mesurer l'efficacité d'un vaccin HPV, la mesure des infections incidentes n'a qu'une valeur limitée étant donné que la plupart des infections régressent spontanément.

L'infection persistante, définie comme une infection pour laquelle le même type d'ADN de HPV est encore décelable après 6 à 12 mois, est un critère d'évaluation plus utile parce qu'il est associé au développement de lésions CIN2/3 et à un cancer invasif. Des informations concernant l'efficacité du Cervarix<sup>®</sup> contre une infection persistante à HPV16 et/ou HPV18 sont reprises dans le Tableau 3.

Mesurer des génotypes est important pour déterminer si tous les types présents dans un vaccin confèrent une protection et s'il est question de protection croisée pour les types qui ne se trouvent pas dans le vaccin.

Des indications existent selon lesquelles, après vaccination au moyen du Gardasil<sup>®</sup>, une réaction croisée des anticorps se produit contre des types de HPV qui ne sont pas contenus dans le vaccin mais qui leur sont apparentés, tels que les types 31, 45, 52 et 58 (Munoz et al., 2004). Il a en outre été démontré in vitro que le vaccin est à même d'induire des anticorps neutralisants contre une infection à pseudovirion des types HPV45 et HPV31 (Smith et al., 2006). On ignore encore si ces anticorps neutralisants sont présents aux stades préliminaires du cancer du col de l'utérus.

Une réaction croisée avec les types 31 et 45 a également été démontrée avec Cervarix® (Tableau 5).

Tableau 5 Efficacité du Cervarix® contre une infection incidente par HPV45 ou HPV31 comme démontrée dans des échantillons cervicaux (analyse Intention To Treat) (Harper et al., 2006)

Type d'HPV	Cervarix®		Placebo		Efficacy	
	N	≥ 1 HPV 45/31 event	N	≥ 1 HPV 45/31 event	%	95% IC*
HPV 45	528	1	518	17	94,2	63,3-99,9
HPV 31	528	14	516	30	54,5	11,5-77,7

\*IC = intervalle de confiance

Tant le Gardasil® que le Cervarix® assurent une protection potentielle contre 70% des cas de cancer du col de l'utérus parce que cela correspond au taux de fréquence du HPV16 et du HPV18 (Figure 1). Ce pourcentage peut cependant différer en fonction de la région (Clifford et al., 2006).

De ce qui précède, il ressort que la vaccination ne garantit pas à 100% que l'on n'aura jamais de cancer dû au HPV. Afin de porter la protection de 70% à environ 90%, il faudrait développer un vaccin dans lequel 6 autres antigènes seraient ajoutés, à savoir les HPV de types 31, 33, 35, 45, 52 et 58 en supposant l'absence de protection croisée (Clifford et al., 2006).

#### Critères d'évaluation immunologiques

Une condition pour pouvoir utiliser les titres d'anticorps comme critère d'évaluation est qu'il existe une bonne corrélation entre le niveau des titres d'anticorps et la protection (*correlate of protection*).

Les L1-VLP se sont avérées très immunogènes et des titres d'anticorps beaucoup plus élevés ont été mesurés chez les personnes vaccinées que chez les personnes infectées naturellement par le HPV. De manière différente par rapport à une infection naturelle, l'antigène se retrouve, après vaccination, dans les ganglions lymphatiques, là où s'exprime la réponse immunitaire humorale (Stanley, 2006b).

Etant donné que les critères d'évaluation immunologiques ne peuvent pour l'instant être interprétés comme des *preuves absolues de protection (correlates of protection)*, mais au mieux comme des *traceurs (surrogates of protection)*, il faut conclure que la préférence va aux critères d'évaluation cliniques.

#### Effets à long terme

Etant donné que des vaccins HPV ne sont disponibles que depuis peu, on ne peut affirmer avec certitude quelle est la durée de la protection et si un rappel après un certain temps est nécessaire. Il ressort d'expérimentations animales que, même à des titres d'anticorps faibles, les animaux supportent bien un *challenge* au HPV et n'encourent aucune infection. Les titres d'anticorps élevés atteints chez l'homme après vaccination au moyen du Gardasil® persistent certainement durant 60 mois. Les résultats avec le Cervarix® sont du même ordre de grandeur (Harper et al., 2006). Une revaccination au moyen du Gardasil® cinq ans après la primovaccination au moyen du même vaccin assure une importante augmentation des titres d'anticorps, ce qui atteste de la présence d'une mémoire immunologique (Villa et al., 2006b). Une étude comparant l'immunogénicité du Cervarix® (avec ASO4 comme adjuvant) et d'une formulation VLP HPV16/18 avec le classique sel d'aluminium comme adjuvant montre que l'usage du ASO4 assure des titres d'anticorps nettement plus élevés, jusqu'à 3,5 ans après la vaccination (Giannini et al., 2006). La pertinence clinique de ces titres plus élevés en anticorps neutralisants pour la protection à long terme n'est actuellement pas connue.

OCT323b

- 24 -

Pour autant que les constatations faites chez un modèle animal puissent être extrapolées à l'homme, les constatations reprises ci-dessus relatives aux deux vaccins chez l'homme peuvent indiquer alors une protection potentiellement très longue grâce au vaccin (Stanley, 2006b).

### **Effets indésirables**

Des études cliniques avec contrôle placebo préalables à l'enregistrement du Gardasil® chez 5.088 filles et femmes de 9 à 26 ans ayant reçu le vaccin et 3.790 filles et femmes dans la même tranche d'âge ayant reçu un placebo ont montré que le vaccin est bien supporté et qu'il n'existe pas de différence flagrante entre le groupe testé et le groupe placebo. Chez 83,9% des personnes vaccinées une douleur au site d'injection a été notée, contre 75,4% dans le groupe placebo (avec sulfate d'aluminium) et 48,6% dans le groupe placebo (avec NaCl 0,9%). Dans le groupe vacciné et le groupe placebo, respectivement 13% et 11,2% ont développé de la fièvre dans les 15 jours suivant la vaccination (EMA; FDA).

Le profil des effets indésirables du vaccin chez les garçons (n= 1072, âge entre 9 et 15 ans) ne diffère pas de manière significative de celui des filles et est, chez les filles et les jeunes femmes, indépendant du statut d'infection HPV (séropositif et/ou ADN de HPV dans le col utérin) (EMA; FDA).

Un profil comparable des symptômes postvaccinaux a été constaté dans le programme clinique de développement du Cervarix® chez les filles et les femmes de 10 à 72 ans (dont environ 80% dans la tranche d'âge de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion). Des symptômes postvaccinaux sévères ont fait l'objet d'un suivi durant toute l'étude chez 16.142 femmes après vaccination au moyen de Cervarix® et chez 13.811 femmes dans un groupe contrôle. La surveillance des symptômes postvaccinaux, quelle que soit leur sévérité, a été réalisée dans un sous-groupe de 8.130 femmes dans le groupe vacciné et 5.786 femmes dans le groupe contrôle.

L'effet secondaire le plus fréquent était une douleur au site d'injection, rapportée dans 78% de toutes les doses. Il s'agissait généralement de réactions passagères dont la gravité était légère à modérée (EMA).

La recherche de symptômes post-vaccinaux éventuels très rares exige une étude approfondie après l'introduction du vaccin. Celle-ci a entre-temps été lancée à l'initiative de la FDA (par le CDC) et l'EMA. Le monitoring par le producteur du Gardasil® fait partie du Nordic Cancer Registry Program qui suivra également l'apparition possible d'un « glissement » vers d'autres types de HPV après vaccination.

### **Contre-indications et précautions particulières**

Comme pour tout vaccin, les vaccins Gardasil® et Cervarix® ne peuvent être administrés en cas de réaction allergique grave démontrée à l'égard d'un des composants du vaccin ou après administration d'une dose précédente.

Durant le programme de développement clinique préalable à l'enregistrement du Gardasil®, au moins une grossesse a été rapportée parmi 2266 femmes (1115 dans le groupe vacciné et 1151 dans le groupe placebo). Au total, le nombre de grossesses et/ou accouchements problématiques (notamment césarienne, travail précoce ou problèmes associés à la grossesse) est comparable dans les deux groupes. Parmi les grossesses ayant débuté dans les 30 jours suivant la vaccination, 5 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe ayant reçu le Gardasil® tandis qu'aucun cas n'était rapporté dans le groupe placebo. Parmi les grossesses ayant débuté plus de 30 jours après la vaccination, on a observé respectivement 10 et 16 cas d'anomalies congénitales chez les femmes ayant été vaccinées au moyen du Gardasil® et du placebo. Les types d'anomalies rapportées correspondent aux types d'anomalies observées généralement lors d'une grossesse chez des femmes de 16 à 26 ans.

Dans le programme clinique de développement préalable à l'enregistrement du Cervarix® 1.737 grossesses ont été rapportées, dont 870 chez des femmes ayant reçu le vaccin. La proportion de grossesses et/ ou accouchements problématiques (notamment anomalies congénitales, prématurité, avortement spontané) était comparable dans le groupe vacciné et dans le groupe contrôle.

Bien que ces données n'aient pas donné lieu à l'insertion d'un avertissement dans la notice scientifique, il semble cependant prudent de postposer la grossesse jusqu'après la vaccination, par exemple au moyen d'une contraception efficace jusqu'à un mois au moins après la dernière dose). Si une femme enceinte est vaccinée accidentellement, il n'y a cependant pas lieu d'interrompre la grossesse (EMA). Il faut toutefois recommander de compléter le schéma vaccinal contre HPV après l'accouchement.

Les données d'études chez les femmes allaitantes sont limitées (495 cas dans les études sur le Gardasil®), mais aucune pathologie constatée chez les enfants ne semblait liée au vaccin. En ce qui concerne le Cervarix®, cet effet n'a pas été examiné. Les deux producteurs recommandent néanmoins de ne pas vacciner les femmes allaitantes à moins que les avantages éventuels ne l'emportent sur les risques potentiels. La recommandation ACIP du CDC mentionne que les femmes allaitantes peuvent recevoir le vaccin (CDC, 2007). Néanmoins, le producteur conseille de ne pas les vacciner.

### **Compatibilité avec d'autres vaccinations**

Le producteur du Gardasil® a effectué des études sur l'administration simultanée du vaccin recombinant contre l'hépatite B (à savoir HBVAXPRO). Il en ressort que cela n'a pas d'influence néfaste sur la réponse immunitaire aux deux vaccins (EMA; FDA).

On peut théoriquement admettre que l'administration simultanée de tout autre vaccin inactivé n'aura pas d'influence néfaste sur la réponse immunitaire.

Des études concernant l'administration simultanée du vaccin dTaP-IPV sont en cours de réalisation.

Aucune donnée n'est disponible actuellement concernant l'administration simultanée du Cervarix® et d'autres vaccins. C'est la raison pour laquelle elle n'est pas recommandée.

Aucune donnée n'est disponible au sujet de la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité en cas de schéma d'administration dit « mixte » c'est-à-dire lorsque l'un ou l'autre des deux vaccins est utilisé indifféremment à chaque étape de ce schéma.

### **Facteurs co-déterminants du succès d'une politique de vaccination HPV**

Le succès d'une vaccination généralisée éventuelle contre le HPV dépendra également de facteurs psychosociaux, tels que (Zimet et al., 2006):

- la méconnaissance du public et des professionnels du rapport entre cancer du col utérin et infection HPV;
- l'acceptation par les parents que leur enfant se fasse vacciner contre une affection associée au contact sexuel;
- la crainte que le comportement sexuel des jeunes ne se modifie en raison de la protection conférée par le vaccin;
- la réserve générale des professionnels à l'égard d'une discussion relative à la sexualité et aux infections sexuellement transmissibles avec les jeunes.

En raison du manque de connaissances, tant du public que des professionnels, il faudra accorder beaucoup d'attention à l'information et la communication au sujet du HPV et des vaccins HPV et

concernant ce qu'ils permettent ou non d'atteindre. Il n'existe pas une seule manière pour bien le faire, mais une panoplie de possibilités (Sherris et al., 2006).

### **Coût-efficacité de la vaccination anti-HPV**

Diverses études ont modélisé le coût-efficacité de la vaccination anti-HPV. Les études pour les pays riches (possédant un programme de dépistage du cancer du col utérin efficace et accessible à tous) disponibles actuellement ont toutes trait aux Etats-Unis (Sanders & Taira, 2003; Kulasingam & Meyers, 2003; Taira et al., 2004; Goldie et al., 2004; Elbasha et al., 2007). Bien que ces études suggèrent que la vaccination HPV de toutes les filles vers l'âge de 12 ans présente un coût-efficacité acceptable par rapport à la pratique actuelle de dépistage (pas nécessairement la meilleure qui soit aux Etats-Unis), une importante incertitude subsiste quant à un certain nombre d'hypothèses de base. Les suppositions les plus influentes dans ces études concernent l'efficacité réelle du vaccin à long terme (*effectiveness*), les modalités d'exécution du programme de dépistage du cancer du col utérin (âge moyen du premier examen, fréquence moyenne du screening et fiabilité du programme (*compliance*)) et la spécification du modèle mathématique (Newall et al., 2007). Ces études ne tiennent pas toujours compte d'un certain nombre d'aspects qui influencent vraisemblablement le coût-efficacité, tels que: la proportion d'individus possédant une immunité naturelle acquise après une infection HPV (et la durée de cette immunité), le taux de réactivation et la pression de l'infection chez des femmes plus âgées, la progression spécifique liée au type de virus, l'impact des verrues génitales sur la qualité de la vie. Ces données ne sont pas souvent disponibles. Il va de soi que le coût de la vaccination constitue un facteur très influent sur l'évaluation finale du coût-efficacité du programme. L'opportunité de la vaccination des garçons, sur base de considérations coût-efficacité, complémentairement à celle des filles n'a été examinée que dans quelques études. En fonction de la supposition sous-jacente que les infections naturelles par HPV génèrent ou non une immunité naturelle ou influencent ou non l'infectivité, la vaccination des garçons contribue dans une large ou moindre mesure à la protection contre le cancer du col utérin chez les femmes (Taira et al., 2004; French et al., 2007).

### **Etudes complémentaires concernant le vaccin et la vaccination anti-HPV**

Au moment de l'introduction du premier vaccin anti-HPV, un certain nombre de questions importantes pour l'élaboration d'une politique de vaccination efficace et efficiente restent encore sans réponse. Des études complémentaires à ce sujet sont en cours ou seront effectuées dans un proche avenir (Wright et al., 2006; Franco et al., 2006; Hildesheim et al., 2006).

- Les taux d'efficacité très élevés des deux vaccins anti-HPV reflètent l'efficacité prophylactique de la vaccination anti-HPV sur la contamination par HPV dans des groupes sélectionnés, à savoir:
  - personnes ayant ≤ 4-6 partenaires sexuels différents;
  - en l'absence de frottis cervical anormal dans le passé;
  - en l'absence de troubles immunitaires ou d'usage de médicaments immunomodulants;
  - jeunes femmes jusqu'à 26 ans;
  - une efficacité élevée chez les enfants/adolescents (de 9 à 15 ans) repose de manière hypothétique sur la forte immunogénicité constatée à cet âge. La pertinence clinique de ces titres plus élevés en anticorps neutralisants pour la protection à long terme n'est actuellement pas connue.
- Jusqu'à présent, on a démontré dans ces groupes choisis que les titres élevés d'anticorps après vaccination HPV perduraient au moins 60 mois. La durée de la réponse immunitaire et la protection clinique à long terme (y compris la nécessité éventuelle de doses de

rappel) après vaccination font l'objet d'un suivi dans des études aux Etats-Unis (CDC) et en Europe (Nordic Cancer Registries). Des années seront encore nécessaires avant que l'impact de la vaccination sur le cancer du col ne soit suffisamment documenté au niveau de la population. La diminution de la prévalence de lésions intra-épithéliales préalables au cancer et de verrues génitales deviendra toutefois manifeste plus tôt.

- Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'efficacité de la vaccination HPV chez les hommes (> 15 ans) sans infection HPV antérieure.
- Seules des informations limitées sont disponibles au sujet de l'efficacité de la vaccination HPV chez des femmes et des hommes ayant déjà contracté une infection HPV. Les données disponibles montrent une efficacité contre les types de HPV contenus dans le vaccin avec lesquels on n'a pas encore été en contact précédemment. Il manque des données concernant l'efficacité contre les types de HPV par lesquels on a déjà été contaminé avant la vaccination. Il est dès lors indiqué de mesurer la prévalence spécifique du type d'infection HPV et le statut sérologique en fonction de l'âge et du sexe parmi la population afin d'évaluer l'importance d'une vaccination de rattrapage.
- Les connaissances relatives à l'efficacité potentielle du vaccin contre des types non contenus dans le vaccin (réaction croisée et protection croisée) sont encore limitées.
- La sécurité du vaccin, en particulier l'apparition de réactions graves rares, doit encore être mise en évidence lors d'une utilisation massive au niveau de la population.

### 3 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

#### 3.1. Champ d'application des recommandations

Au moment de procéder à la révision de cette recommandation, deux vaccins HPV sont enregistrés et disponibles en Belgique, à savoir le Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) et Cervarix® (GlaxoSmithKline). Les recommandations suivantes concernent les deux vaccins.

#### 3.2. Résumé des informations scientifiques sur lesquelles reposent les recommandations

L'association épidémiologique entre l'infection HPV et le cancer du col utérin (et les lésions intra-épithéliales qui le précèdent) et entre l'infection HPV et les tumeurs anogénitales et *condylomata accuminata* est suffisamment démontrée. En Belgique, environ 70% des cancers du col utérin peuvent être mis en rapport avec le HPV de types 16 et 18. Les verrues anogénitales chez les hommes et les femmes peuvent être attribuées dans 90% des cas aux types 6 et 11 de HPV.

Il ressort des données scientifiques disponibles que:

- le Gardasil® (composé de *virus-like particles* des HPV 6/11/16/18) est sûr et immunogène lorsqu'il est administré aux femmes entre 9 et 26 ans. Chez les femmes de 16 à 26 ans qui n'ont pas encore été en contact avec un des types de HPV contenus dans le vaccin, il est démontré que le Gardasil® connaît une efficacité prophylactique élevée contre les lésions intra-épithéliales cervicales, vulvaires et vaginales associées aux HPV 6/11/16/18, qui précèdent le cancer, de même que contre les verrues génitales associées aux mêmes types de HPV. En comparant l'immunogénicité chez les filles de 9 à 15 ans avec celle des femmes de 16 à 26 ans, on peut également attribuer au vaccin une efficacité prophylactique élevée chez les filles de 9 à 15 ans.
- Le Cervarix® (composé de *virus-like particles* des HPV 16/18) est sans danger et immunogène lorsqu'il est administré aux femmes entre 10 et 55 ans. Chez les femmes de 15 à 25 ans qui n'ont pas encore été en contact avec un des types de HPV contenus dans le vaccin, il est démontré que le Cervarix® connaît une efficacité prophylactique élevée contre les lésions intra-épithéliales cervicales associées aux HPV16/18, qui précèdent le cancer. Contrairement à Gardasil®, Cervarix® ne protège pas contre les verrues génitales provoquées par des HPV des types 6 et 11. En comparant l'immunogénicité chez les filles de 10 à 14 ans avec celle des femmes de 15 à 25 ans, on peut également attribuer au vaccin une efficacité prophylactique élevée chez les filles de 10 à 14 ans.
- Des données concernant l'efficacité prophylactique de ces vaccins chez les femmes de plus de 25 ans (Cervarix®) ou de plus de 26 ans (Gardasil®) ne sont actuellement pas disponibles.

Les personnes déjà contaminées par un ou plusieurs types de HPV contenus dans le vaccin peuvent encore, grâce à la vaccination, bénéficier d'une protection contre les lésions cliniques provoquées par d'autres types de HPV du vaccin. L'importance du gain sanitaire éventuel et l'âge jusqu'auquel la vaccination généralisée a un sens doivent faire l'objet d'une évaluation économique-sanitaire et d'une modélisation mathématique. Au moment de la publication de cet avis, les résultats d'une telle évaluation pour la Belgique ne sont pas encore disponibles.

L'infection HPV est une des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes, contractée généralement dans les cinq premières années suivant le premier contact sexuel. C'est la raison pour laquelle la vaccination doit avoir lieu de préférence avant l'âge du premier contact sexuel. En Flandre, il semble que 11% des garçons et 4% des filles dans la tranche d'âge des 13-14 ans ont déjà une expérience des relations sexuelles. Chez les garçons dans la tranche d'âge des 15-18 ans en Communauté française, 44% ont déjà eu, au moins une fois, des relations sexuelles. Dans ce dernier groupe, 12% déclarent les avoir eues avant l'âge de 14 ans.

### 3.3. Recommandations concernant la vaccination anti-HPV

#### *Recommandation concernant la combinaison du dépistage du carcinome du col de l'utérus et de la vaccination anti-HPV*

Il faut partir du principe qu'en cas d'introduction éventuelle de la vaccination HPV, le dépistage des femmes non vaccinées mais également des femmes vaccinées devra se poursuivre selon des recommandations européennes. Les vaccins HPV actuels ne protègent d'ailleurs pas complètement contre tous les types HPV oncogènes connus et l'effet de la vaccination chez des filles/femmes déjà infectées n'est pas suffisamment connu. En outre, les effets de la vaccination systématique des pré-adolescentes sur l'incidence du et la mortalité par cancer du col de l'utérus ne seront visibles que dans un délai de 20-30 ans. Le dépistage et la vaccination constituent donc des stratégies complémentaires dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Le CSS recommande d'organiser d'urgence le dépistage du cancer du col de l'utérus de manière systématique selon les recommandations européennes et celles du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (Arbyn et al., 2007d).

#### *Recommandation concernant la vaccination prophylactique généralisée des filles de 10 à 13 ans*

Le CSS est d'avis qu'il existe une évidence médicale suffisante pour une vaccination généralisée des filles avant le premier contact sexuel.

Le CSS recommande dès lors une vaccination prophylactique généralisée chaque année d'une cohorte d'un an de filles d'un âge compris entre 10 et 13 ans<sup>2</sup> au moyen de trois doses d'un des deux vaccins HPV disponibles.

Afin de pouvoir garantir une couverture vaccinale maximale dans cette tranche d'âge, il serait préférable de prendre en compte les conditions préalables qui sont actuellement d'application pour la vaccination des pré-adolescents contre l'hépatite B.

Appliquées à la vaccination HPV, ces conditions préalables sont les suivantes:

- la médecine scolaire transmet les informations et propose la vaccination anti-HPV;
- le choix est laissé aux parents et au jeune de faire effectuer la vaccination par le médecin scolaire ou par tout autre médecin-vaccinateur;
- le schéma vaccinal complet est de préférence clôturé au cours d'une même année scolaire.

La vaccination doit en outre s'insérer dans des initiatives de promotion de la santé concernant la vie sexuelle et affective et les rapports protégés.

#### *Recommandation concernant la vaccination (de rattrapage) des adolescentes et jeunes femmes de 14 à 26 ans*

La fréquence des contacts sexuels chez les adolescentes et les jeunes femmes augmente avec l'âge et, parallèlement à cela, le risque d'infection par un ou plusieurs types de HPV contenus

<sup>2</sup> La tranche d'âge de 10 à 13 ans choisie pour la vaccination prophylactique d'une cohorte d'un an de filles correspond à la tranche d'âge dans laquelle la médecine scolaire offre la vaccination contre l'hépatite B dans les différentes communautés.

dans le vaccin. L'efficacité du vaccin HPV diminue avec l'âge chez les adolescentes et les femmes sexuellement actives.

Compte tenu de l'âge moyen auquel les jeunes belges ont leurs premiers contacts sexuels, une vaccination (de rattrapage) complémentaire généralisée d'autres cohortes jusqu'à l'âge de 15 ans peut sans doute accroître ou accélérer l'effet bénéfique pour la population de la vaccination HPV et être éventuellement envisagée après évaluation économique-sanitaire.

Entre-temps, la vaccination des adolescentes et jeunes femmes de 14 à 26 ans qui n'ont pas encore eu de contact sexuel et qui n'ont pas été vaccinées dans le cadre de la vaccination prophylactique généralisée entre 10 et 13 ans peut être proposée par le médecin traitant. Cette offre de vaccination anti-HPV doit de préférence s'inscrire dans le cadre d'une consultation au cours de laquelle la contraception et/ou les rapports sexuels protégés sont abordés.

C'est au médecin traitant de juger sur base individuelle si la vaccination d'adolescentes et de jeunes femmes de 14 à 26 ans, non vaccinées précédemment, ayant déjà eu des contacts sexuels est indiquée. Sur base des données actuelles, le CSS ne recommande pas de typeage HPV dans le cadre de l'indication de la vaccination. L'anamnèse sexuelle (nombre de partenaires et nombre de partenaires de ces derniers) ne constitue pas un critère fiable en ce qui concerne le risque d'infection HPV antérieure. Une éventuelle décision de vacciner doit donc aller de pair avec une information signalant que le vaccin ne peut pas garantir de protection contre une pathologie importante au niveau du col de l'utérus.

#### *Point de vue concernant la vaccination des garçons de 9 à 15 ans*

En l'absence de données sur l'efficacité clinique du Gardasil® et du Cervarix® chez les hommes, quel que soit leur âge, le CSS ne se prononce actuellement pas au sujet de la vaccination des garçons et/ou des hommes.

#### *Recommandation concernant la mise en œuvre de la vaccination au moyen du Gardasil® ou du Cervarix®*

Les deux vaccins sont disponibles sous forme de seringue prête à l'emploi, d'un volume de 0,5 ml par dose, et la solution doit être mélangée avant administration.

Le vaccin est injecté par voie intramusculaire dans le *m. deltoideus*.

Un schéma vaccinal complet comporte pour chacun des vaccins 3 doses, Gardasil® selon un schéma 0, 2, 6 mois et Cervarix® selon un schéma 0, 1, 6 mois. Pour le Gardasil®, un schéma un peu plus flexible est possible: l'intervalle minimum entre la première et la deuxième dose est de 4 semaines et celui entre la deuxième et la troisième dose est de minimum 12 semaines. Cette flexibilité n'est pas décrite dans le schéma pour Cervarix®.

En cas d'interruption du schéma vaccinal conseillé, il n'y a pas lieu de le relancer mais les vaccinations manquantes sont administrées le plus rapidement possible en tenant compte des intervalles minimum entre les différentes doses.

L'administration simultanée du Gardasil® et d'autres vaccins n'a été étudiée et confirmée que pour le vaccin HBV recombinant HBVAXPRO. Etant donné que le Gardasil® n'est pas un vaccin vivant, l'administration simultanée (sur un site d'injection distinct) d'autres vaccins est théoriquement possible. Aucune donnée n'est disponible actuellement concernant l'administration simultanée du Cervarix® et d'autres vaccins. C'est la raison pour laquelle elle n'est pas recommandée.

*Recommandation en matière d'enregistrement et de surveillance*

Sur base d'un bon enregistrement des résultats du dépistage au niveau du col de l'utérus, associé à un registre des vaccinations HPV et un autre des cancers, les effets à court et à long terme de la vaccination HPV pourront être mesurés.

Le CSS recommande de créer le cadre juridique permettant légalement de coupler les données de vaccination HPV individuelle avec les registres précités.

Après l'introduction de la vaccination, un système de surveillance, soutenu par les registres précités, doit être présent. Cette surveillance doit accorder de l'attention à l'efficacité et aux effets indésirables à long terme de la vaccination.

La prévalence et l'incidence des types de HPV contenus dans le vaccin diminueront selon toute vraisemblance à la suite de la vaccination généralisée. Il est nécessaire de réaliser un monitoring des types de HPV circulants dans les différentes populations et les différents spécimens et de détecter à temps un éventuel « glissement » vers d'autres types de HPV.

## 4 REFERENCES

### La rédaction du texte de cette recommandation repose sur:

- R. Burgmeijer, K. Hoppenbrouwers, W. Poppe. Humaan papillomavirus-infecties. In: R. Burgmeijer, K. Hoppenbrouwers, N. Bolscher (eds), Handboek Vaccinaties, Hoofdstuk 37. Van Gorcum, 2007.

### Le texte fait spécifiquement référence aux publications ci-dessous:

- AAP (American Association of Pediatrics). Human papillomavirus. In: Pickering LK (Ed.). Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village IL, 2003 (pp. 448-451).
- Arbyn M, Van Oyen H. Cervical screening in Belgium. Eur J Cancer 2000;36(17):2191-2197.
- Arbyn M, Geys H. Trend of cancer mortality in Belgium (1954-1994): tentative solution for the certification problem of unspecified uterine cancer. Int J Cancer 2002;102(6):649-654.
- Arbyn M, Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium 1996-2000). IPH/EPI-REPORTS 21. Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2004.
- Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. J Clin Virol 2007;38:189-197
- Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann Oncol 2007a Oct;18(10):1708-15.
- Arbyn M, Grce M, Raifu AO, Paraskevaidis E, Diakomanolis E, Kesic V et al. The burden of cervical cancer in South-East Europe at the beginning of the 21st century. Coll Antropol 2007b; 31 (suppl 2):7-10.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, von Karsa L, Daniel J (eds). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. European Commission, Luxembourg, 2007c (pp. 312).
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005;32S:S16-S24.
- Infectious Diseases. Elk Grove Village IL, 2003 (pp. 448-451).
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55(4):244-65.
- Bray F, Sankila R, Ferlat J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38:99-166.
- Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection (Chapter 6 in Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006). Vaccine 2006;24(S3):S53-S61.
- Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Poppe W. Humaan papillomavirus-infecties. In: Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Bolscher N (eds), Handboek Vaccinaties, Hoofdstuk 37. Van Gorcum, 2007.
- Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. J Infect Dis 1996;174:927-36.
- Castle PE, Schiffman MA, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. J Infect Dis 2005;191:1808-16.
- Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Early Release 2007;56[March 12]:1-24 .
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005a;14:1157-1164.

- Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Tunsakul S, Meijer CJ, Franceschi S; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005b;366:991-998.
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Lina Villa, L. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):26-34.
- Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
- Daling JR, Sherman KJ. Cancers of vulva and vagina. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 1996:1117-29.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Guiliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *JID* 2006;194:1044-57.
- Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biosy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3812-3815.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13:28-41.
- EMEA (European Medicines Agency) (<http://emea.europa.eu>).
- FDA (Food and Drug Administration). Product approval information – Licensing action [package insert]. Gardasil (quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18). Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.pdf>.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P (Eds). *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
- Ferris D. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV-infection: a combined analysis. [Abstract S11-2]. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia, Paris, France. April 23-26, 2006.
- Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-2394.
- Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. (Chapter 20 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3*, 2006). *Vaccine* 2006;24(S3):171-177.
- French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J et al. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer* 2007;96:514-8.
- Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, Colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorff MA. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-49.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604–15.
- Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-2063.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765.

- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
- Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gyn Cancer* 2002;12:235-236.
- Hildesheim A, Markowitz L, Hernandez Avila M, Francheschi S. Research needs following initial licensure of virus-like particle HPV vaccines. *Vaccine* 2006; 24 S3: 227-232.
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Conception Bratti M et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. *JAMA* 2007;298:743-753.
- Hiller T, Iftnet T. The human papillomavirus. In: Prendiville W, Davies P (Eds.). *The health professional's HPV handbook. Volume 1. Human papillomavirus and cervical cancer.* London / New York: Taylor & Francis, 2004 (pp.11-26).
- Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110-6.
- Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
- [http://www.hpa.org.uk/infections/topics.az/hiv\\_and\\_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics.az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm).
- IARC. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. Lyon: IARC Press, 2005.
- IARC Monograph Working Group, zur Hausen H, Arbyn M, Villa L, Franco EL, et al. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 90: Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research in Cancer, 2007 (in press).
- International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118:1481-95.
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky L et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *The Lancet* 2007;369:1693-1702.
- Khan MJ et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.
- Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:476-482.
- Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis* 2004;31:748-752.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck SCCs worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-475.
- Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290: 781-89.
- Lacey CJ. Therapy for human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 2005;32 (Suppl. 1):S82-S90.
- Lacey CJN, Lowndes CN, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11-disease. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):S35-S41.
- Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer; human papillomavirus, and vaccination, *BMJ* 2005; 331:915-916 (<http://www.bmj.com/cgi/content/full/331/7522/915>).

- Maes L, Vereecken C. Jongeren en gezondheid: resultaten voor 2000. Op: <http://users.ugent.be/cvereeck/hbsc>.
- Maes L, Vereecken C. Jongeren en gezondheid: resultaten voor 2002. Op: <http://users.ugent.be/cvereeck/hbsc>.
- Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl.3):S42-S51.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.
- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the aetiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):1-10.
- Newall A, Beutels P, Wood J, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infectious Diseases* 2007;7(4):289-96.
- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salméron J, C. Wheeler et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369: 2161-70.
- Pagliusi SR, Teresa AM. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569-78.
- Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(S3):11-25.
- Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6(1):21-31.
- Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health*, 2007;40:564-571 .
- Piette D, Parent F, Coppieters Y, Favresse D, Bazelmans C, Kohn L et al: La santé et le bien-être des jeunes d'âge scolaire. Quoi de neuf depuis 1994? Université Libre de Bruxelles, Ecole de Santé Publique, 2003,111p (D/2003/8119/1) <http://www.ulb.ac.be/esp/promes/>.
- Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37-48.
- Schwarz TF. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J. Clin Oncol* 2006;23(18S):1008.
- Schwarz TF. Human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 AS04 virus-like particle (VLP) cervical cancer vaccine is immunogenic and well-tolerated 18 months after vaccination in women up to age 55 years old. *J. Clin Oncol* 2007;25(18S):3007.
- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46-52.
- Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine* 2006;24(S3):210-218.
- Sheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:727-746.
- Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.
- Smith JF, Brownlow M, Brown M, Esser M, Ruiz W, Bryan JT. Gardasil™ Antibodies Cross-Neutralize Infection of Vaccine Type-Related HPV Types. Abstract, International Papillomavirus Conference 2006 – Prague September 1-7, 2006.
- Stanley M. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol* 2006a;16:139-149.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006b;24 (Suppl. 1):16-22.

- Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1915–23.
- Tavassoli FA, Devilee P. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papilloma virus infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 1):S4-S15.
- Van Eyken L, De Wever N. Cancer incidence and survival in Flandres, 2001-2001. Brussels: Flemish Cancer Registry Network (VLK), 2006.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006a;95:1459-66.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine. *Int J Infec Dis* 2006b;10(Suppl 1).
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peta J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
- WHO (World Health Organisation). WHO consultation on human papillomavirus vaccines. *WER* 2005;80:299-301.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-2654.
- Wood D, Shin J, Duval B, Schmitt H-J. Assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines: the scientific basis of regulatory expectations pre- and post-licensure. (Chapter 22 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006*). *Vaccine* 2006;24(S3):187-192.
- Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheud A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. (Chapter 14 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006*). *Vaccine* 2006;24(S3)122-131.
- Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, Fransen Daalmeijer N, Riss EKJ, Voorhorst FJ, et al. The presence of high-risk HPV combined with specific p53 and p16INK4a expression patterns points to high-risk HPV as the main causative agent for adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix. *J Pathol* 2003;201:535-543.
- Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. (Chapter 24 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006*). *Vaccine* 2006;24(S3):201-209.
- Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36(2,Pt2):794.

## 5 COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé *à titre personnel* au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque \*.

Les experts suivants ont participé à la rédaction de l'avis du Conseil Supérieur de la Santé relatif à la vaccination contre les infections provoquées par le papillomavirus humain:

L'avis a été préparé par un groupe de travail Ad Hoc sous la présidence de HOPPENBROUWERS Karel.

ARBYN Marc	(Epidémiologie – ISP)
HOPPENBROUWERS Karel	(Jeugdgezondheidszorg et vaccinologie – KUL)
POPPE Willy	(Gynécologie, Obstétrique – UZ KUL)
SWENNEN Béatrice	(Epidémiologie et vaccinologie – ULB)
VAN DAMME Pierre *	(Epidémiologie et vaccinologie – UA)

L'avis a été finalisé et approuvé par le groupe de travail permanent « Vaccination » sous la présidence de VAN RANST Marc.

BRASSEUR Daniel *	(Pédiatrie – ULB)
CONTENT Jean	(Microbiologie moléculaire – Institut Pasteur)
DE MOL Patrick *	(Microbiologie médicale – ULG)
DOBBELAER Roland	(Standardisation biologique, ISP)
GOUBAU Patrick *	(Virologie – UCL)
HOPPENBROUWERS Karel	(Jeugdgezondheidszorg en vaccinologie – KUL)
LERNOUT Tinne	(Epidémiologie – ISP)
LEVY Jack *	(Pédiatrie et vaccinologie – ULB)
PEETERMANS Willy *	(Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie – KUL)
PELEMAN Renaat	(Infectiologie en vaccinologie – UG)
PLUM Jean *	(Immunologie en vaccinologie – UG)
SCHETGEN Marco	(Médecine généraliste – ULB)
SENTERRE Jacques	(Pédiatrie – ULG)
SNACKEN Rene	(Epidémiologie – ISP)
STRUELENS Marc *	(Bactériologie – ULB)
SWENNEN Beatrice	(Epidémiologie et vaccinologie – ESP-ULB)
VAN DAMME Pierre *	(Epidemiologie en vaccinologie – UA)
VAN DE VYVER Nathalie	(Huisarts – Domus Medica)
VAN GOMPEL Fons *	(Interne geneeskunde, tropische infectieziekten, vaccinologie – ITG)
VAN LAETHEM Yves	(Infectiologie – ULB)
VAN RANST Marc *	(Virologie – KUL)
WAETERLOOS Geneviève	(Standardisation biologique, ISP)

L'administration était représentée par:

BOTS Johan	(CCC)
MORIAUX Raymond	(Communauté française)
REYNDERS Daniël	(DG2)
TOP Geert	(Vlaamse Gemeenschap)

Le secrétariat scientifique était assuré par CAUWERTS Katty