

Gardasil 9 : un nouveau vaccin anti-HPV

Gardasil 9 : a new anti HPV vaccine

Ph. Simon¹, J.-C. Noe² et S. Celotto¹

¹Service de Gynécologie, ²Service de Gynéco-Pathologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

L'arrivée du Gardasil 9 sur le marché belge durant l'année 2017 comble un vide clinique important. Ce vaccin fournit maintenant une protection contre les cancers HPV induits au moins égal à celle du Cervarix, mais en y adjoignant une protection contre les verrues génitales induites par les types 6 et 11.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 447-9
Doi : 10.30637/2018.18-038*

ABSTRACT

The Nonavalent Gardasil 9 arrived on the Belgian market during 2017. It fulfills an important clinical gap: this vaccine provides indeed a protection against HPV induced cancer at least as good as Cervarix with the addition of the protection against HPV 6 and 11 associated genital warts.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 447-9
Doi : 10.30637/2018.18-038*

Key words : vaccine anti HPV Nonavalent

INTRODUCTION

Le cancer du col utérin reste encore aujourd'hui un problème médical important dans notre pays. 633 cas de cancers invasifs du col ont été répertoriés en Belgique en 2013. Pendant la même durée, 179 patientes en décédaient¹.

La prévention de ce cancer repose sur les deux piliers classiques :

- La prévention **secondaire** est assurée par le dépistage par cytologie cervicale ou par recherche de Papillomavirus au niveau cervical. Non organisé en Belgique, il ne concerne que 60 % de la population féminine cible (de 25 à 64 ans tous les 3 ans).

Historiquement, la généralisation du frottis de dépistage dans les pays développés a été associée à une chute importante de l'incidence du cancer du col. C'est donc actuellement dans les régions du monde en voie de développement que ce cancer représente un véritable problème de santé publique. Lorsqu'une lésion de dysplasie est reconnue à la cytologie, la conisation (chirurgie ambulatoire grevée d'une faible morbidité immédiate) élimine quasi complètement le risque de progression ultérieure en carcinome invasif. Toutefois, ce geste thérapeutique est associé à une morbidité subséquente (obstétricale et gynécologique) importante².

- La prévention **primaire** vise à diminuer ou annuler le risque d'infection du col utérin par les virus oncogènes. L'utilisation du préservatif réduit lui ainsi, mais de façon modeste, le risque de cancer du col³. La protection offerte est en effet très imparfaite du fait de la localisation fréquemment extra génitale des Papillomavirus.

LA VACCINATION ANTI-HPV

La vaccination anti-HPV (dirigée contre des antigènes des HPV oncogènes les plus fréquents) a été introduite voici maintenant 10 ans. Des études menées sur des populations entières (mais où la couverture vaccinale est importante) attestent de leur efficacité non seulement sur des sujets sélectionnés sur base de leur absence de contamination antérieure, mais aussi sur des jeunes patients non sélectionnés⁴.

Réduction des infections par HPV

La vaccination par Gardasil (contenant les antigènes des protéines L1 des HPV 16, 18, 6 et 11) est ainsi associée à une réduction importante de la fréquence des infections causées par ces 4 types viraux.

Une étude réalisée en Ecosse (vaccination par le Cervarix vaccin anti-HPV 16 et 18) démontre des

résultats semblables pour les types viraux 16 et 18, mais aussi de façon plus intéressante, la réduction des lésions associées aux types viraux 31, 33 et 45⁵. La protection croisée qui semblait de courte durée se prolonge ainsi pendant au moins 7 ans de façon significative. Cette étude démontre par ailleurs que la population non vaccinée profite aussi de la vaccination de masse (organisée entre 12 et 13 ans en Ecosse) puisque les individus nés en 1995 ont une réduction des infections par types viraux 16 et 18 comparable à celle de la population née en 1988 (OR = 0,13) de même que des types viraux 31, 33 et 45 (OR = 0,45).

Réductions des lésions cervicales

Une réduction de 50 % des dysplasies sévères est observée lors de la vaccination par le Gardasil (de même qu'une protection de plus de 90 % des verrues génitales associées aux types viraux 6 et 11) alors que la protection atteint 80 à 90 % avec la protection croisée offerte par le Cervarix.

Malheureusement, en Belgique francophone, la couverture vaccinale est actuellement insuffisante pour procurer de tels résultats enthousiasmants : mauvaise réponse de la population francophone aux invitations de la médecine scolaire en Wallonie et à Bruxelles où seuls 29 % de la cohorte de 2012 ont été vaccinés (la même année, 70 % des écolières flamandes ont reçu les 3 doses du vaccin), action du lobby anti-vaccination en France⁶ dont les arguments (" Les vaccins provoquent des maladies graves / Leurs effets secondaires sont nombreux, sous-estimés et mal connus / Les vaccins enrichissent les laboratoires pharmaceutiques / L'aluminium contenu dans les vaccins est nocif ") sont écartés par l'analyse de la littérature scientifique... Les obstacles sont légion.

La seconde limitation de l'efficacité de la vaccination anti-HPV vient du nombre actuellement limité de types viraux inclus dans les vaccins commercialisés voici 10 ans. La prévention est loin des 100 % de cancers ou de lésions dysplasiques évitées.

LE GARDASIL 9

Le nouveau Gardasil 9 corrige en grande partie ce défaut. En ajoutant aux 4 souches déjà présentes dans le Gardasil " original " les antigènes des protéines L1 des HPV 31, 33, 45, 52 et 58 les chercheurs de Merck ont créé un vaccin couvrant plus de 90 % des souches d'HPV responsables du cancer du col.

Les différentes études menées par la firme Merck confirment une protection équivalente à celle de Gardasil 4 pour les 4 souches déjà présentes sur le " vieux " vaccin. Mais par ailleurs, une efficacité remarquable est aussi démontrée contre les lésions causées par les nouvelles souches ajoutées.

Une étude⁷ incluant plus de 14.000 patientes les a randomisées entre Gardasil (4) et Gardasil 9. La population " per protocol " ayant reçu ce dernier vaccin

a présenté une incidence de dysplasies cervicales, vulvaires et vaginales de haut grade liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 de 0,5 cas par 10.000 personnes/année alors que la population témoin (Gardasil 4) démontrait une incidence de 14/10.000/année, représentant une efficacité de 97,4 %. Dans cette même étude, les taux d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 étaient identiques après les deux types de vaccin.

Multiplier les souches d'un vaccin n'est pourtant pas un exercice simple et pour maintenir l'efficacité préventive, le nouveau vaccin comporte une charge plus importante en antigènes (par exemple la quantité de protéines L1 d'HPV 6, 11, 16 et 18 passe respectivement de 20 microgrammes à 30, de 40 à 40, de 40 à 60 et de 20 à 40) mais aussi en adjuvant, la quantité de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe passant de 0,225 mg à 0,5 mg par dose.

Cet élargissement permet une amélioration significative de la protection. Ainsi, Gardasil 9 protège⁸ contre 90 % des types viraux impliqués dans le cancer du col utérin chez la femme et contre 80 à 95 % des cancers anogénitaux aussi bien chez la femme que chez l'homme. Conséquence de l'épidémiologie différente des HPV dans le monde, la protection contre le cancer du col utérin sera de 87 % en Asie, 92 % en Afrique et en Amérique du Nord, 91 % en Europe et 86,5 % en Australie. L'abandon du frottis de dépistage (ou de la recherche d'HPV au niveau cervico-vaginal ou urinaire) ne peut donc pas encore être envisagé à ce stade.

Le schéma de vaccination reste inchangé : deux doses sont indiquées pour les patients (garçons ou filles) de 11 à 14 ans (0 et 6 mois) et trois doses (0, 2 et 6 mois au-delà).

Le Conseil Supérieur de la Santé⁹ a récemment élargi les recommandations de vaccination anti-HPV aux garçons afin de les protéger des lésions du pénis, de l'anus, de l'oropharynx, mais également de protéger les femmes plus efficacement contre le cancer du col, de la vulve, du vagin, de l'anus et de l'oropharynx en diminuant les risques de contamination et en favorisant l'immunité de troupeau.

La sécurité d'emploi de ce vaccin Nonavalent a été maintenant bien établie au sein de grandes cohortes de vaccination⁷ tant chez l'homme que chez la femme. Chez cette dernière, l'analyse des données collectées suite à des vaccinations (non recommandées) effectuées pendant la grossesse¹⁰ ne s'accompagne pas d'effet délétère tant chez la mère que chez le fœtus.

CONCLUSION

Ce nouveau vaccin Gardasil 9 remplit parfaitement le rôle qui lui est dévolu : protéger efficacement contre la grande majorité des cancers HPV induits une population naïve en implémentant la vaccination des adolescents des deux sexes. L'innocuité de ce Gardasil

9 paraît aussi bien établie à ce stade qu'avec les deux vaccins anti-HPV précédents.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fondation contre le Cancer. (Consulté le 10/04/18). Cancer Burden in Belgium 2004-2013. Belgium Cancer Registry 2015. [Internet]. https://www.kanker.be/sites/default/files/bcr_publicatiecancerburden2015.pdf
2. Van Hentenryck M, Noel JC, Simon P. Obstetrical and neonatal outcome after the surgical treatment of cervical dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(1):16-20.
3. 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(25):2645-54.
4. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M *et al.* Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis.* 2018;217(10):1590-600.
5. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C *et al.* Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1293-302.
6. Hill C. La prévention du cancer du col de l'utérus face à l'obscurantisme. *SPS.* 2017;321.
7. Zhai L, Tumban E. Gardasil-9 : A global survey of projected efficacy. *Anti viral Res.* 2016;130:101-9.
8. Conseil Supérieur de la Santé (Consulté le 10/04/18). Vaccination contre les infections causées par le papilloma virus humain. Dec 2017. CSS 8367. Révision du 8204. [Internet]. <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9181-papillomavirus-humain>
9. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA *et al.* Final efficacy, immunogenicity and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years : a randomised, double blind trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2143-59.
10. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, Nordin, JD, Romitti PA, Naleway AL, Klein NO *et al.* Maternal and infant outcomes after human Papillomavirus vaccination in the periconceptional period or during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):599-608.

Correspondance :

Ph. SIMON
Hôpital Erasme
Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : philippe.simon@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 17 avril 2018 ; accepté dans sa version définitive le 3 mai 2018.