

Vaccination contre les HPV: passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans

En Suisse, la vaccination contre les HPV est recommandée depuis 2007 pour les filles et les jeunes femmes selon un schéma à 3 doses. La Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont adapté les recommandations de vaccination des adolescentes âgées de 11 à 14 ans sur la base des données scientifiques les plus récentes. Ils recommandent désormais pour ce groupe d'âge un schéma vaccinal à 2 doses, administrées à un intervalle de 4 à 6 mois.

1. INTRODUCTION

En Suisse, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) pour les jeunes filles et les jeunes femmes est recommandée par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) depuis 2007 [1] et mise en œuvre dans le cadre de programmes cantonaux depuis l'automne 2008 [2]. Le schéma de vaccination actuel comprend 3 doses à 0, 1-2 et 6 mois [1]. Le pic des infections à HPV s'observe chez les jeunes femmes peu après le début de l'activité sexuelle [3]. Pour atteindre une efficacité optimale, la vaccination devrait idéalement être terminée avant le début de l'activité sexuelle (soit avant l'infection par les virus concernés) [4]. C'est pourquoi elle est recommandée en priorité au groupe cible des adolescentes âgées de 11 à 14 ans. Depuis le début de cette vaccination, plusieurs enquêtes ont été menées sur la mise en œuvre des programmes dans les cantons. Elles ont montré que la couverture vaccinale variait fortement: selon le monitoring de routine effectué par l'Institut de médecine sociale et préventive de Zurich, elle se situait chez les jeunes filles de 16 ans, durant la période 2009-2010, entre 19% et 67% pour une dose, et entre 6% et 62% pour 3 doses (participation de 15 cantons). Si l'on veut pouvoir éviter efficacement de nouvelles infections et les maladies subséquentes, il est important d'atteindre une couverture vaccinale élevée

(80% de la population cible vaccinée avec le nombre de doses nécessaire) [5]. La possibilité d'assurer maintenant une protection complète avec un nombre inférieur de doses présenterait plusieurs avantages dans différents domaines. Atteindre la couverture vaccinale visée des groupes cibles serait plus facile et conduirait ainsi à une diminution plus efficace du fardeau de la maladie. D'autre part, le coût par adolescente vaccinée serait plus bas, d'où une charge moindre pour le système de santé.

Au vu des résultats des études réalisées jusqu'ici, on admet que les anticorps spécifiques constituent un bon paramètre attestant de la protection immunologique contre une infection à HPV [6-8]. De plus, la présence de ces anticorps (indépendamment de la valeur absolue de leur titre) témoigne de l'immunité protectrice [8]. Outre la réponse immunitaire, il serait nécessaire d'étudier l'efficacité du schéma vaccinal, c'est-à-dire de voir dans quelle mesure il est à même d'empêcher l'infection par les HPV et l'apparition de lésions précancéreuses.

Les adolescentes âgées de 9 à 14 ans n'ont généralement pas encore été exposées aux HPV, et on ne peut pas encore effectuer chez elles de frottis cervicaux pour l'évaluation. Il n'est donc pas possible de tester l'efficacité clinique de la vaccination dans ce groupe. De ce fait, dans toutes les études réalisées jusqu'ici, on a évalué l'efficacité dans le groupe des femmes âgées de 15 à 25 ans, puis déduit par com-

paraison des titres d'anticorps l'efficacité dans le groupe des adolescentes âgées de 9 à 14 ans (extrapolation de l'efficacité, *bridging studies*). Les études portant sur les schémas à 3 doses ont montré que la réponse des anticorps dans le groupe des 9 à 14 ans est environ deux fois plus élevée que celle observée dans le groupe des 15 à 25 ans [9-12]. Ces résultats suggèrent que la protection dans ce groupe d'âge est au moins égale à celle constatée dans les groupes plus âgés et que 2 doses sont donc suffisantes pour obtenir des taux d'anticorps satisfaisants.

Nous présentons ci-après les données publiées à ce jour concernant ces questions.

2. IMMUNOGÉNÉCITÉ ET EFFICACITÉ CLINIQUE DE DEUX DOSES DE CERVARIX® À L'ADOLESCENCE

1) Une étude d'immunogénécité randomisée (RCT) multicentrique en simple aveugle (essai de non-infériorité) [13] a comparé les différents dosages de vaccins et le nombre de doses de Cervarix®. Elle a été menée sur 960 filles et femmes de 9 à 25 ans en bonne santé qui, au début de l'étude, étaient séronégatives pour les types de HPV 16 et 18. Son principal objectif était de comparer le groupe des filles âgées de 9 à 14 ans (groupe cible) à celui des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans (groupe dans lequel l'efficacité était démontrée). Le groupe cible était divisé en sous-groupes qui ont reçu 2 doses de Cervarix® à des dosages et à des moments différents, tandis que le groupe témoin recevait le vaccin conformément au dosage autorisé et au schéma vaccinal du moment.

Les résultats ont montré que toutes les participantes avaient des anticorps détectables contre les HPV 16 et 18 un mois après la dernière dose (7^e mois) et après 24 mois. Au bout d'un temps d'observation de 7 et de 24 mois après l'administration de 2 doses du vaccin à un intervalle de six mois chez les adolescentes de 9 à 14 ans, les taux d'anticorps contre les types de HPV 16 et 18 n'étaient pas inférieurs aux taux mesurés chez les jeunes filles et femmes de 15 à 25 ans

Tableau 1

Évaluation de la non-infériorité du schéma à 2 doses de Cervarix® chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans par comparaison avec le schéma autorisé à 3 doses chez les jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans (cohorte selon protocole, séronégativité initiale) (adapté de B. Romanowski et al.[13])

Antigène	Age (ans)	Schéma vaccinal (vaccin à 20 µg par antigène)	n	GMT (IC 95%), EU/ml	Comparaison (schéma 3 doses/schéma 2 doses)		
					GMT ratio	LL	UL*
Mois 7							
HPV-16	15-25	3 doses: mois 0,1,6	111	10,322 (8,329-12,792)	NA	NA	NA
	9-14	2 doses: mois 0,6	65	11,067 (9,190-13,328)	0.93	0.68	1.28*
HPV-18	15-25	3 doses: mois 0,1,6	114	4,262 (3,572-5,084)	NA	NA	NA
	9-14	2 doses: mois 0,6	64	5,510 (4,646-6,535)	0.77	0.59	1.01*
Mois 24							
HPV-16	15-25	3 doses: mois 0,1,6	101	1,865 (1,505-2,311)	NA	NA	NA
	9-14	2 doses: mois 0,6	64	1,702 (1,416-2,045)	1.10	0.81	1.49*
HPV-18	15-25	3 doses: mois 0,1,6	103	728 (588-900)	NA	NA	NA
	9-14	2 doses: mois 0,6	63	702 (563-876)	1.04	0.75	1.43*

n: nombre de participantes exploitables dans la cohorte selon protocole après 7 et 24 mois GMT: moyenne géométrique des titres; EU: unité ELISA; LL/UL: limite inférieure et limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC); NA: non applicable.

* Limite de non-infériorité définie comme: limite supérieure (UL) de l'intervalle de confiance à 95% du GMT ratio <2,0.

après 3 doses du même vaccin à 0, 1 et 6 mois (tableau 1). L'évolution des titres d'anticorps sur 24 mois était similaire dans les deux groupes, restant largement plus élevés que ceux consécutifs à une infection naturelle (graphique). Sur cette même période de 24 mois, la fréquence des effets indésirables et leur gravité étaient comparables pour tous les groupes de dosage.

Les auteurs concluent qu'en l'état actuel des connaissances, l'immunogénicité obtenue après un schéma vaccinal de 2 doses de Cervarix® (vaccination à 0 et 6 mois) chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans n'est pas inférieure à celle atteinte avec le schéma en vigueur à 3 doses chez les femmes âgées de 15 à 25 ans. Cette étude se poursuit sur 5 ans afin de permettre l'observation des résultats et de l'évolution des anticorps sur une plus longue période.

2) Une analyse de sous-groupe effectuée au sein d'une étude RCT au Costa Rica a confirmé l'excellente protection vaccinale du Cervarix® en montrant une efficacité contre la survenue d'infections persistantes par les HPV 16 et 18 (définies comme 2 tests positifs pour le même type d'HPV à un intervalle de plus de 10 mois) sur une période d'un an même chez les femmes

ayant reçu moins de 3 doses. Cette étude a duré 4,2 ans [14].

3. IMMUNOGÉNÉICITÉ ET EFFICACITÉ CLINIQUE DE DEUX DOSES DE GARDASIL®

Pour l'instant, une seule étude randomisée a été publiée [9; 17; 18]. Il s'agit d'une étude d'immunogénicité multicentrique contrôlée (RCT, étude de non-infériorité). Sa population comprenait 825 filles et femmes canadiennes âgées de 9 à 26 ans en bonne santé. Elle comparait l'administration de 2 doses de Gardasil® à un intervalle de six mois chez les adolescentes âgées de 9 à 13 ans avec l'administration de 3 doses à 0, 2 et 6 mois chez des adolescentes âgées de 9 à 13 ans et des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans.

Après un suivi de sept mois, les résultats ont montré que les titres d'anticorps pour les HPV 16, 18, 11 et 6 avec 2 doses chez les adolescentes de 9 à 13 ans n'étaient pas inférieurs à ceux obtenus avec 3 doses chez les adolescentes de 9 à 13 ans et les jeunes femmes de 16 à 26 ans.

Au bout de 24 mois, les titres d'anticorps pour les HPV 16, 18, 11 et 6 avec 2 doses chez les adolescentes de 9 à 13 ans n'étaient

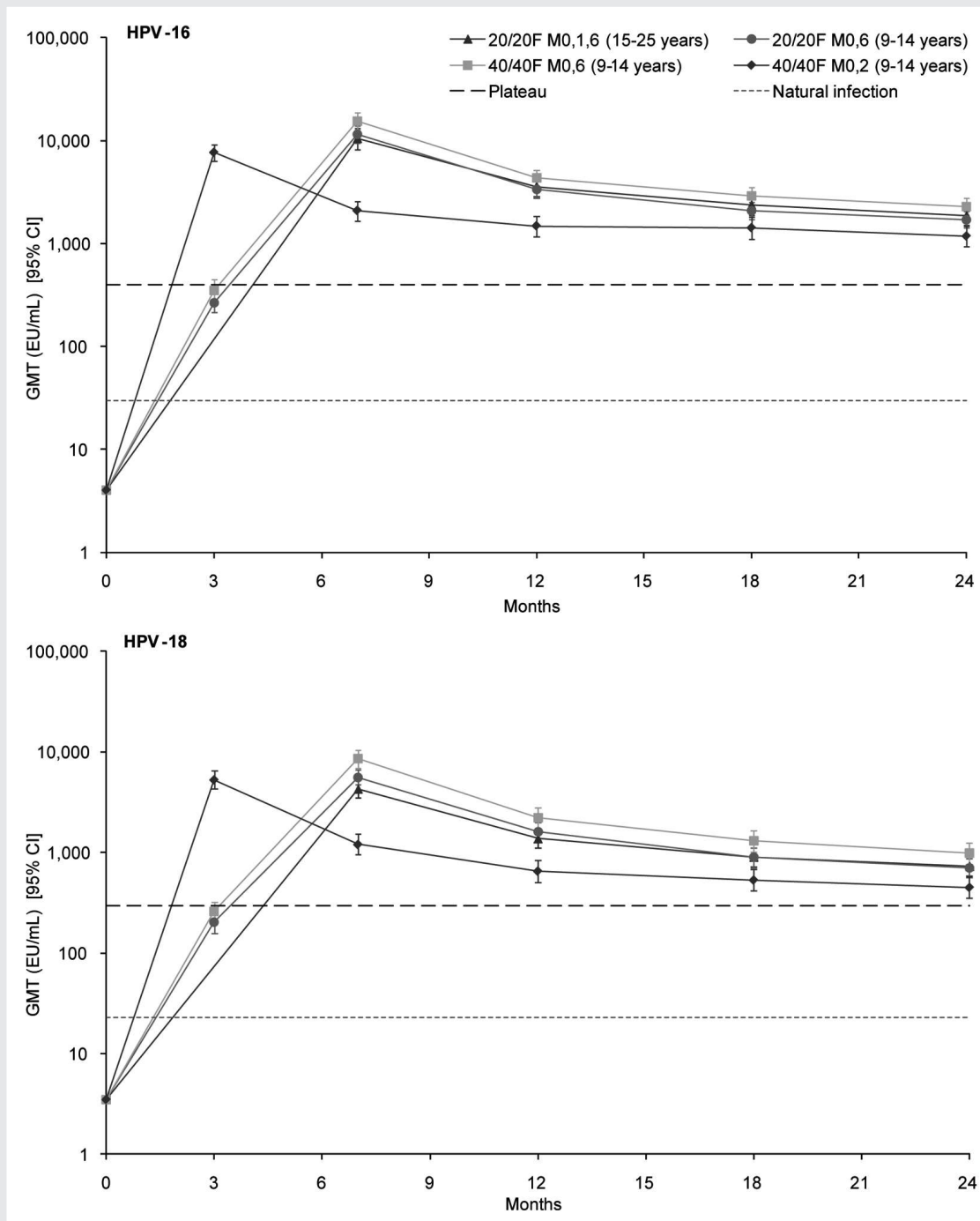
pas inférieurs à ceux obtenus avec 3 doses chez les jeunes filles et femmes de 16 à 26 ans (tableau 2).

4. DISCUSSION

Les données actuelles montrent que les titres d'anticorps anti-HPV sont de 1,4 à 2,1 fois plus élevés après 2 doses de vaccin HPV chez les adolescentes qu'après 3 doses chez les jeunes adultes. Un schéma de vaccinations à 2 doses à 0 et 6 mois chez les adolescentes âgées de 9 à 14 ans n'est donc pas inférieur au schéma à 3 doses en vigueur, et il est bien toléré. Les titres d'anticorps sont significativement plus élevés et persistent plus longtemps quand l'intervalle entre les 2 doses est d'au moins 4 mois. Par conséquent, si l'on se contentait d'abandonner la 3^e dose prévue par l'ancien schéma de vaccination (en donnant la 2^e dose après 1 à 2 mois), la protection vaccinale ne serait pas assurée. La cinétique des anticorps après 2 doses chez les adolescentes et 3 doses chez les adultes est comparable sur une période de 2 ans; elle indique la même persistance des anticorps et la même durée de protection vaccinale attendue. Pour la vaccination contre l'hépatite B, des données scientifiques analo-

Graphique

Evolution des anticorps pour le HPV-16 et le HPV-18 après vaccination par le Cervarix® chez des participantes initialement séronégatives



IC: intervalle de confiance; EU: unité ELISA; GMT: moyenne géométrique des titres. Infection naturelle: GMT chez les personnes avec une infection guérie (soit 29,8 [28,5 à 31,1] EU/ml pour le HPV-16 et 22,7 [21,7 à 23,7] EU/ml pour le VPH-18) [15]; plateau: GMT pendant la phase de plateau (mois 45 à 50) dans une étude dans laquelle la protection durable par un vaccin adjuvanté HPV-16/18 AS 04 a été prouvée 6,4 ans après la première dose (soit 397,8 [344,7 à 459,1] EU/ml pour le HPV-16 et 297,3 [258,2 à 342,2] EU/ml pour le HPV-18) [16] (tiré de B. Romanowski et al., avec l'aimable autorisation de l'auteur [13]).

Tableau 2

Non-infériorité des anticorps anti-HPV (mesurés par cLIA) après vaccination par le Gardasil®: GMT ratio (IC 95%) après 7 et 24 mois; comparaison des groupes 1 (9-13 ans) et 3 (16-26 ans) (adapté de: S. Dobson et al. [17; 18])

	Groupe 1/Groupe 3			
	Anti-HPV 16 GMT ratio (IC 95%)	Anti-HPV 18 GMT ratio (IC 95%)	Anti-HPV 6 GMT ratio (IC 95%)	Anti-HPV 11 GMT ratio (IC 95%)
Suivi à 7 mois				
Groupe 1: n = 259	2.10 (1.62-2.73)	1.84 (1.47-2.31)	2.37(1.78-3.14)	1.86 (1.53-2.25)
Groupe 3: n = 310				
Suivi à 24 mois				
Groupe 1: n = 194	1.76 (1.4-2.22)	1.46 (1.06-2.01)	1.42 (1.14-1.76)	1.4 (1.13-1.74)
Groupe 3: n = 203				

cLIA: chemoiluminescence immunoessay; GMT: moyenne géométrique des titres; IC 95%: intervalle de confiance.

Groupe 1: 9-13 ans, 2 doses de Gardasil® (0, 6 mois)

Groupe 3: 16-26 ans, 3 doses de Gardasil® (0, 2, 6 mois)

Limite de non-infériorité définie comme: limite inférieure IC 95% du GMT ratio >0.5.

gues ont permis de réduire le schéma vaccinal à 2 doses chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans [19]. Cette adaptation a fait les preuves de son efficacité dans les années qui ont suivi.

Le nombre d'études publiées sur le schéma à 2 doses est encore limité. Il manque en particulier des données sur l'évolution à plus long terme. Il est donc actuellement impossible d'exclure la nécessité d'un rappel ultérieur, que la vaccination soit effectuée avec 2 ou 3 doses de vaccin. On ne dispose pas encore de données sur la protection croisée (protection contre des types de HPV non contenus dans le vaccin) d'un schéma à 2 doses. Cependant, comme ce sont les anticorps qui assurent cette protection croisée, on peut s'attendre, si leurs titres sont identiques, à ce que celle-ci soit la même avec la vaccination des adolescentes (2 doses) qu'avec celle des adultes (3 doses).

Au Canada, la Colombie-Britannique, sur la base d'études réalisées dans la province [9; 17; 18], a introduit dans son programme de vaccination en septembre 2010 un schéma à deux doses pour les filles âgées de 11 ans, en conservant la possibilité d'un rappel ultérieur. Le schéma à 3 doses continue à être utilisé pour toutes les autres classes d'âge. D'autres provinces ont adopté ce schéma 2 doses, et des études de population y sont menées depuis 2008. Ces programmes, qui prévoient une recherche et une surveillance très complètes, fourniront des données importantes sur la protection à long

terme ainsi que sur d'autres éléments essentiels de la santé publique en lien avec la vaccination contre le HPV.

A l'heure actuelle, les deux vaccins ont reçu l'autorisation de mise sur le marché par Swissmedic avec un schéma à 3 doses (0, 1-2 et 6 mois). Leurs fabricants n'ont pas encore soumis de demande pour un schéma à 2 doses.

5. RECOMMANDATIONS ET CONCLUSIONS DE LA CFV ET DE L'OFSP SUR LA BASE DES CONSIDÉRATIONS SUIVANTES:

- la réponse des anticorps un mois après la vaccination des adolescentes âgées de moins de 15 ans avec deux doses est comparable à celle des adultes avec trois doses (protection vaccinale immédiate);
- la persistance des titres d'anticorps 24 mois après la vaccination des adolescentes âgées de moins de 15 ans avec deux doses est comparable à celle des adultes avec trois doses (protection à long terme);
- l'expérience positive avec le schéma à deux doses pour l'hépatite B chez les adolescents;
- l'exigence de ne pas recommander des doses de vaccin dont la nécessité n'est pas avérée (aspect éthique);
- les effets positifs attendus du schéma de vaccination allégé sur l'observance vaccinale (acceptation de la vaccination) et sur la précocité de la vaccination

(schéma à trois doses à partir de 15 ans);

- les effets positifs sur le coût du programme de vaccination (réduction du coût de 33% pour les vaccins et pour leur administration), la CFV et l'OFSP recommandent pour la vaccination contre les HPV un schéma ne comprenant que deux doses à un intervalle de quatre à six mois (six de préférence), lorsque la première dose est administrée avant le 15^e anniversaire. La 3^e dose pourrait être utilisée pour un rappel ultérieur si ce dernier s'avérait nécessaire. Cette recommandation, effectuée hors autorisation de mise sur le marché («off label»), s'appuie sur l'état le plus actuel des données scientifiques. Le schéma vaccinal reste inchangé (trois doses) pour les jeunes filles et femmes à partir de 15 ans. ■

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles

Bibliographie

1. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail HPV. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique, 2008.
2. Office fédéral de la santé publique. Programmes de vaccination contre les HPV en Suisse: synthèse des années 2007 à 2010. Bull OFSP 2010; n° 43: 949-53.
3. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. Br J Cancer 2011; 105: 28-37.

4. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2011; 9 November: 1-11.
5. Schiffman M, Wacholder S. Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. *Lancet Oncol* 2011; 9 November: 1-2.
6. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959-63.
7. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11553-7.
8. Day PM, Kines RC, Thompson CD et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe* 2010; 8: 260-70.
9. Krajden M, Cook D, Yu A et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 418-23.
10. Dessy FJ, Giannini SL, Bougelet CA et al. Correlation between direct ELISA, single epitope-based inhibition ELISA and pseudovirion-based neutralization assay for measuring anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibody response after vaccination with the AS04-adjuvanted HPV-16/18 cervical cancer vaccine. *Hum Vaccin* 2008; 4: 425-34.
11. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis* 2007; 196: 1153-62.
12. Pedersen C, Petaja T, Strauss G 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: 564-71.
13. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011; 7:1-13.
14. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 Vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1-8.
15. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX 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.
16. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374: 1975-85.
17. Dobson S, Dawar M, Scheifele D et al. Are 2 doses of HPV vaccine adequate in girls? 25th International Papillomaconference (IPC); 2009 May 4-8; Malmö, Sweden; [abstract].
18. Dobson S, Dawar M, Kollmann T et al. A two dose HPV vaccine schedule in girls: Immunogenicity at 24 months. 26th International Papillomaconference (IPC); 2010 July 3-8; Montréal, Canada; P-690.
19. Office fédéral de la santé publique. Schéma de vaccination en 2 doses pour les jeunes de 11 à 15 ans. Vaccination contre l'hépatite B. *Bull OFSP* 2000; n° 44: 852.