



## HPV

### Le point sur la vaccination

La vaccination contre le papillomavirus humain a été proposée récemment et a rapidement été incluse dans le calendrier de vaccination recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé. Un remboursement par l'INAMI est également proposé pour les jeunes filles de 12 à 15 ans; cette plage sera étendue jusqu'à 18 ans à partir du 1<sup>er</sup> décembre 2008. Nous disposons déjà de nombreuses données scientifiques sur les vaccins disponibles. Il faut cependant reconnaître que des questions restent posées, comme notamment la durée de protection conférée par la vaccination et l'importance clinique des protections croisées. Il nous a donc paru utile de faire le point sur la vaccination contre l'HPV dans ce numéro.

Chaque année, environ 500.000 femmes développent un cancer du col de l'utérus, dont 80% dans les pays en développement. En Belgique, grâce à la prévention par frottis du col de l'utérus, ce cancer ne vient qu'au 10<sup>e</sup> rang d'incidence. Le diagnostic est posé annuellement chez 600 femmes. En comparaison avec les pays voisins, l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus sont encore relativement élevées, malgré les ressources disponibles pour la prévention et le traitement des lésions annonciatrices.

Un vaccin quadrivalent et un vaccin bivalent sont maintenant disponibles dans de nombreux pays, dont la Belgique, ce qui permet en combinaison avec le dépistage de renforcer la prévention du

Sommaire	Sommaire
HPV p. 1 - 5 ▶	<i>Le point sur la vaccination</i>
Vaccin HPV p. 5 - 6 ▶	<i>Discussion sur l'inclusion dans les programmes de vaccination</i>
Rougeole p. 7 - 8 ▶	<i>Epidémies en Europe</i>
Flash sécurité p. 8 ▶	<i>SEP après vaccination contre l'hépatite B</i>
Annnonce p. 8 ▶	<i>Prix Sabin</i>

cancer du col, mais aussi celle d'autres cancers liés à l'HPV vis-à-vis desquels aucun dépistage n'existe.

### ■ Dépistage

Pratiquement tous les cancers du col utérin sont causés par une infection génitale à papillomavirus humain (HPV). Les lésions précédant le cancer du col peuvent être détectées par un frottis du col et sont facilement traitées par une conisation. Les programmes bien organisés de dépistage et de traitements sont très efficaces pour prévenir le type malpighien (épidermoïde) du cancer de l'utérus, qui est celui survenant le plus souvent.

L'adénocarcinome est moins fréquent et le précurseur des lésions de l'adénocarcinome, l'adénocarcinome in situ (AIS), est difficile à identifier par l'examen cytologique du frottis.

Plusieurs pays européens, dont la Belgique, n'ont pas encore mis en place de dépistage organisé par frottis du col utérin. La couverture par dépistage en Belgique est dès lors une des plus basses d'Europe. Le dépistage par frottis de col est également difficile à implanter dans les régions où peu de moyens sont disponibles, comme dans les pays en développement et est moins efficace contre l'adénocarcinome, qui naît des cellules glandulaires de l'endocol.

### ■ HPV et cancer

Les papillomavirus humains sont des virus à ADN pourvus d'une capsule protéinique sphérique; ils infectent les cellules épithéliales basales (de la peau et des muqueuses). Des génotypes à haut risque peuvent provoquer le cancer du col, d'autres cancers des muqueuses anogénitales (cancer du vagin et de la vulve, cancer anal et pénien), ainsi que des cancers de la tête et du cou. Les génotypes à bas risque peuvent d'une part entraîner des lésions bénignes ou de bas grade au niveau du col utérin et d'autre part, des verrues génitales (condylomes acuminés) et la papillomatose respiratoire juvénile ou récurrente (lésion proliférative au niveau des cordes vocales).

La majorité des infections à HPV sont asymptomatiques et plus de 90% des infections détectées disparaissent dans les 2 ans. Le degré de protection suite à une infection naturelle n'est pas connu. Seules 50 à 60% des femmes développent des anticorps sériques détectables après une infection à HPV.

Les infections à HPV à un stade précoce peuvent être accompagnées de modifications légères de l'épithélium. Ces changements sont décelables par un dépistage par techniques virologiques ou cytologiques, ce qui rend un traitement précoce possible. L'examen cytologique des frottis de col peut mettre en évidence des cellules squameuses anormales (SIL, lésion intraépithéliale squameuse). La néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) est un terme désignant une muqueuse anormale sur le col, qui est diagnostiquée par un examen histologique sur une biopsie cervicale. La sévérité des modifications de l'épithélium est notée d'un grade 1 à un grade 3. Dans un CIN 3, les cellules anormales occupent l'épaisseur entière de l'épithélium cervical. Les mêmes grades sont utilisés pour les lésions vulvaires et vaginales (respectivement VIN 1-3 et VaIN 1-3). Lorsque l'infection virale devient chronique, le virus s'intègre dans l'ADN de la cellule hôte et peut la conduire aux stades précurseurs du cancer : CIN modéré ou sévère (CIN2, CIN3) ou AIS (adénocarcinome in situ). Si ces lésions ne sont pas traitées, il y a un risque important de développement d'un cancer dans les années qui suivent.

En 2005, à l'échelle planétaire, 260.000 décès étaient attribués à l'HPV. L'incidence la plus importante était rencontrée en Afrique sub-saharienne, en Mélanésie, en Amérique Latine, aux Caraïbes, dans le centre, le sud et le sud-est de l'Asie.

## ■ Epidémiologie

On a mené dans les différents continents de nombreuses études sur l'implication des différents génotypes d'HPV dans les cancers du col et les lésions de haut et de bas grades. Mais il y a quelques lacunes dans les connaissances sur l'HPV en Asie centrale, en Afrique et en Europe occidentale. A l'exception possible de l'Europe, ce sont les huit mêmes types d'HPV qui semblent les plus fréquents dans chaque région étudiée. Les HPV de types 16 et 18 sont les

causes les plus fréquentes de cancer du col sur la planète. Ensemble, ils sont responsables de 70% de tous les cancers du col. La prévalence relative des types 31, 33, 35, 45, 52 et 58 diffère selon les régions. Ces types sont à l'origine d'une proportion beaucoup plus faible d'infections à HPV et de lésions de bas grade (LSIL). Une récente méta-analyse de la distribution des HPV chez les femmes porteuses de LSIL, a montré que les types les plus fréquents d'HPV étaient le 16 (26%), le 31 (12%), le 51 (11%), le 53 (10%), le 56 (10%), le 52 (9%), le 18 (9%), le 66 (9%) et le 58 (8%). De nombreux autres types étaient détectés et des infections multiples fréquemment observées.

Les HPV 16, 18, 45 et 31 sont responsables, ensemble, de 80% des cancers du col de l'utérus. L'HPV 16 est le type d'HPV le plus fréquent dans les carcinomes pavimenteux, suivi par les HPV 18, 45 et 31. Les HPV 18 et 45 sont des types importants pour les adénocarcinomes et sont responsables respectivement d'environ 40% et 6% d'entre eux.

Une infection génitale à HPV est principalement transmise par contact génital de peau à peau, le plus souvent par relations sexuelles. Une infection à HPV peut survenir à tout âge et est déjà observée chez des jeunes enfants en bonne santé. Dans une étude sur près de 20.000 femmes âgées de 15 à 74 ans sans lésions cervicales, la prévalence de l'HPV variait d'un facteur de 10 et plus. Il y a une relation inversement proportionnelle entre l'âge et la prévalence de l'HPV, mais dans la plupart des régions pauvres, la prévalence semble élevée dans tous les groupes. Dans certains pays, on observe une courbe de la prévalence selon l'âge en U, avec un premier pic chez les femmes de moins de 30 ans et un second petit pic entre 55 et 64 ans.

Une méta-analyse récente montrait que près de 40% des femmes infectées par le VIH et sans anomalies cytologiques cervicales étaient également infectées par l'HPV.

Une contamination simultanée par plusieurs types d'HPV survient égale-

ment plus chez les femmes infectées par le VIH. Les hommes et les femmes contaminés par le VIH ont aussi un risque accru de cancer anal associé à l'HPV.

Le risque de contamination par l'HPV est associé avec le nombre de partenaires sexuels que l'homme ou la femme ont eu durant leur vie. Une prévalence basse est rencontrée chez les femmes qui ont régulièrement des relations protégées (condom) avec leur partenaire et une étude longitudinale a montré qu'un usage régulier du préservatif chez les étudiants universitaires américains protège contre les nouvelles infections à HPV et le développement de lésions CIN. Les préservatifs protègent cependant incomplètement contre la transmission.

## ■ Vaccin

Les vaccins HPV sont préparés à partir de capsules protidiques vides («virus like particles» ou VLP's) et sont produits par des techniques de recombinaison. Ils ne contiennent ni matériaux biologiques vivants ni ADN et ne peuvent donc déclencher une infection. Le vaccin HPV bivalent (Cervarix™) protège contre les HPV 16 et 18 tandis que le quadrivalent (Gardasil™) protège contre les génotypes 16, 18, 6 et 11. Les essais cliniques ont été menés principalement en Amérique du Nord, en Amérique Latine et en Europe, mais pas encore en Afrique.

La protection contre l'infection à HPV obtenue par vaccination est conférée par des anticorps circulants. Le phénomène de transsudation ou d'exsudation dans les sécrétions cervico-vaginales est essentiel pour la protection induite par le vaccin.

Un mois après la 3<sup>e</sup> dose du vaccin quadrivalent, près de 100% des femmes âgées de 15 à 26 ans ont des anticorps contre chacun des 4 types pour le vaccin quadrivalent. Le taux d'anticorps induit contre l'HPV 16 demeure élevé jusqu'à 5 ans après vaccination, mais pour l'HPV 18, il diminue significativement et seules 65% des femmes vaccinées ont encore des anticorps contre l'HPV 18 cinq années après la vaccination.

Il est actuellement difficile de dire si la baisse des anticorps contre l'HPV 18 est un indice effectif d'une réduction de la protection conférée par le vaccin. A ce jour, on n'a pas constaté de perte d'efficacité après 4 ans dans l'analyse prévue par le protocole d'étude. Il y a eu après quatre années 2 cas CIN2/3 et AIS positifs pour les HPV 16/18 parmi les 8.493 femmes vaccinées contre 112 cas parmi les 8.464 femmes ayant reçu le placebo. Cela correspond à une efficacité de 98% (IC 95%: 94-100).

Avec le vaccin bivalent, des taux d'anticorps contre l'HPV 16 et 18 ont été mesurés après 6,4 ans; ils étaient 11 fois plus élevés que les taux mesurés après une infection naturelle. Le phénomène de la transudation des anticorps de la circulation sanguine dans les sécrétions cervico-vaginales a également été démontré jusqu'à l'âge de 55 ans.

Une administration simultanée du vaccin Gardasil™ et du vaccin contre l'hépatite B est autorisée. Selon une étude récente, le Gardasil™ peut aussi être administré simultanément avec le vaccin Repevax™ (contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite).

### ■ Protection contre l'infection et ses suites cliniques

Pour l'enregistrement des vaccins contre l'HPV, les lésions CIN2/3 ou CIS ont été retenues comme une finalité pragmatique et éthiquement responsable. Si le vaccin protège contre ces stades précurseurs de cancer du col de l'utérus, on peut penser qu'il prévient aussi le cancer.

Pour le vaccin bivalent, les informations sont issues d'études de phase II qui sont suffisamment larges pour déterminer l'efficacité vis-à-vis d'infections nouvelles ou chroniques. Entre-temps, l'analyse intermédiaire de l'étude de phase III a également été publiée.

Pour le vaccin quadrivalent, les données proviennent aussi bien des études de

phases II et III qui ont évalué l'efficacité vis-à-vis des tableaux cliniques CIN2/3 ou CIS, des verrues génitales et des lésions précancéreuses vaginales et vulvaires. Les premières analyses ont porté sur les femmes vaccinées conformément au protocole, selon lequel étaient retenues celles ne montrant aucune évidence d'une infection antérieure ou actuelle par les génotypes inclus dans le vaccin, jusqu'à minimum un mois après la 3<sup>e</sup> dose.

Les deux vaccins ont montré chez les femmes ayant reçu trois doses du vaccin, une efficacité de plus de 90% contre une infection chronique par les génotypes 16 et 18. Pour le vaccin bivalent, aucun cas de lésions CIN2 liées aux types 16/18 n'était constaté parmi les 481 femmes vaccinées, contre 9 cas parmi les 470 femmes du groupe placebo; l'efficacité atteignait ainsi 100% (avec IC 95% entre 51,3 et 100). Pour le vaccin quadrivalent, une efficacité de 100% était constatée aussi bien vis-à-vis des lésions CIN2/3 ou CIS (IC 95% entre 92,9 et 100), VIN 2/3 (IC 95% entre 41,4 et 100) que VaIN2/3 (IC 95% entre <0 et 100); l'efficacité contre les verrues génitales était de 98,9% (IC 95% entre 93,7 et 100).

Ces vaccins contre l'HPV sont destinés à la prévention. Il n'est pas nécessaire de dépister la présence d'HPV avant la vaccination, étant donné que seul un très petit nombre de femmes sont déjà infectées, au moment de la vaccination, par l'HPV et que le dépistage de ce dernier augmente encore les coûts.

Il reste par contre indispensable de pratiquer un frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes vaccinées, parce que ces femmes ont toujours un risque d'infection par d'autres types d'HPV qui peuvent provoquer des lésions CIN et un cancer. Il est recommandé de pratiquer ce dépistage chez toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, tous les 3 ans. La majorité des femmes présentant un cancer du col n'ont jamais – ou très irrégulièrement – bénéficié d'un frottis de dépistage.

### ■ Protection croisée contre les autres génotypes

Les premières analyses montrent qu'il existe un certain degré de protection croisée contre les génotypes 31 et 45, qui sont étroitement liés aux types 16 et 18 respectivement. Dans le cadre du suivi des essais de phase II du vaccin bivalent, il y a eu une réduction significative de l'incidence de l'infection par les types 45 et 31. Pour le vaccin quadrivalent, on a constaté, chez les participantes séro-négatives et HPV-DNA négatives à l'étude de phase II, une neutralisation par les anticorps sérologiques des pseudovirus HPV 18 (10/10), HPV 45 (6/10) et HPV 31 (8/10).

Pour obtenir des résultats cliniques utilisables, on doit démontrer que la vaccination réduit l'incidence des infections chroniques à HPV et des lésions CIN par les types liés au 16 et 18.

L'OMS a également établi que l'observation d'infections persistantes à HPV est un point final important des études pour l'évaluation de la protection croisée contre d'autres types d'HPV que ceux contenus dans le vaccin.

Pour le vaccin quadrivalent, nous disposons actuellement de données de protection partielle contre les lésions cliniques (CIN2/3 et CIS) du col utérin qui sont provoquées par d'autres types d'HPV à haut risque que le 16 et le 18. Au point final des études, une efficacité statistiquement significative contre les types d'HPV génétiquement proches de l'HPV 16 (HPV 31 primaire) est établie, tandis que pour les types proches de l'HPV 18 (y compris l'HPV 45), une efficacité statistiquement significative n'a pas été démontrée. Pour les 10 types pris individuellement, une efficacité statistiquement significative est atteinte pour l'HPV 31.

Récemment, on a montré pour le vaccin bivalent une protection croisée individuelle après 6,4 années contre les infections incidentes à HPV 31 et 45, mais une protection contre des lésions cliniques liées à ces HPV n'a pas encore été rapportée.

## ■ Durée de protection

La protection contre les lésions cliniques induites par les types d'HPV contenus dans les vaccins est maintenue pendant 6 ans, aussi bien pour le vaccin quadrivalent que pour le vaccin bivalent. Il n'y a actuellement aucun élément permettant de dire qu'une injection de rappel sera nécessaire. Les modèles d'études prévoient une protection possible de 50 ans, qui est vraisemblablement suffisante pour donner une protection à vie contre les lésions malignes. Les études de suivi après commercialisation ont déjà débuté dans plusieurs pays. Elles pourront apporter des informations complémentaires importantes sur l'efficacité, la durée de protection et l'éventuelle protection croisée, mais aussi sur la sécurité des vaccins et sur les potentiels glissements dans le développement de la pathologie vers d'autres types d'HPV.

## ■ Effets indésirables

Pour les deux vaccins, les effets indésirables survenant le plus fréquemment sont la douleur au lieu d'injection, l'érythème et l'œdème. Ces effets surviennent significativement plus dans le groupe des vaccinés que dans le groupe placebo. Une partie des participantes (0,1%) ont dû sortir de l'essai en raison d'effets secondaires. Il n'y a cependant pas de différence significative entre le groupe vacciné et le groupe recevant le placebo. On n'a pas constaté d'effets tératogènes parmi les femmes devenues enceintes pendant la période de vaccination. La vaccination pendant une grossesse n'est cependant pas recommandée. (Voir [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).

## ■ Coût/efficacité

La connaissance de la charge de la maladie, de la sécurité et de l'efficacité du vaccin contre l'HPV n'est pas en soi suffisante pour décider d'introduire ou non la vaccination. Les coûts et avantages estimés doivent être comparés avec d'autres interventions permettant de pré-

venir la maladie. Les avantages dépendent dans un pays donné de l'incidence, de la mortalité et des coûts de traitements de la maladie attribuable aux génotypes d'HPV contre lesquels le vaccin offre une protection. D'autres éléments importants sont l'efficacité, la couverture vaccinale, la durée de protection et l'éventuelle protection croisée.

Nonante et un pourcents de la mortalité planétaire estimée par cancer lié à l'HPV concerne la mortalité par cancer du col de l'utérus. La prévention de cette affection est donc une priorité planétaire. Dans les pays où le traitement des autres affections associées à l'HPV (comme les verrues génitales, la papillomatose respiratoire récidivante et les autres cancers) est coûteux, des économies seront induites par la prévention de ces affections principalement causées par les HPV 6, 11, 16 et 18. En outre, le temps écoulé entre la vaccination et la prévention des verrues génitales est beaucoup plus court que le temps nécessaire à l'apparition d'un cancer.

Dans les pays où le dépistage existe peu ou pas et où les possibilités de traitement sont réduites, le principal avantage de la vaccination contre l'HPV est une possible baisse de la mortalité par cancer puisque le dépistage par frottis du col utérin n'est pas accessible. Les premiers résultats obtenus à partir des modèles de coût-efficacité dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire suggèrent qu'une combinaison de la vaccination et du dépistage une à trois fois au cours de la vie puisse avoir un rapport coût-efficacité positif dans la prévention du cancer du col de l'utérus, mais pas cependant au coût actuel des vaccins. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer cette conclusion dans différentes hypothèses. Entre-temps, des études sont en cours pour investiguer si un schéma vaccinal plus simple ou d'autres types de vaccins qui ne devraient pas être conservés au froid, ne pourraient pas offrir la même protection tout en épargnant des frais.

La couverture vaccinale qu'il est possible d'atteindre avec 3 doses de vaccin contre l'HPV chez des jeunes filles pré-

adolescentes est le déterminant le plus important de l'efficacité globale d'un programme de vaccination. Des études sont en cours pour évaluer les coûts et avantages additionnels si l'on inclut aussi les femmes plus âgées et/ou les hommes dans un programme de vaccination. On prévoit que la protection directe individuelle diminue à un âge plus avancé, puisque les femmes plus âgées ont plus de risque d'avoir un antécédent d'infection à HPV. Par ailleurs, il est douteux que l'immunité naturelle protège la femme assez longtemps. En outre, plus la femme est âgée, plus grand est le risque que l'infection par HPV persiste et conduise à des lésions annonciatrices de cancer du col de l'utérus.

Les avantages potentiels de la vaccination des hommes sont la protection directe contre les maladies liées à l'HPV et la protection indirecte des femmes par diminution de la transmission du virus. Des modèles de simulation dynamique montrent que lorsqu'une grande proportion des femmes est protégée, la vaccination des hommes apporte peu de valeur ajoutée. En présence d'une couverture vaccinale plus basse, la vaccination des garçons peut constituer un frein à l'infection, mais il y aura plus d'avantage par fille supplémentaire vaccinée que par garçon vacciné. Des études d'implantation à long terme sont certainement nécessaires pour valider ces modèles complexes.

Très récemment, on a souligné que la durée de l'immunité induite par la vaccination aura un impact significatif sur le profil coût-bénéfice du vaccin.

Le prix actuel des vaccins commercialisés en Belgique est de 125,4 euro par dose (avec trois doses recommandées). Les producteurs ont déclaré vouloir adapter leurs prix aux situations économiques différentes de chaque pays. Le prix d'un vaccin est un grand déterminant dans l'équilibre des coûts de tout programme de vaccination. Les coûts d'administration sont probablement plus élevés que pour les vaccins traditionnels, compte tenu que seul un petit nombre de pays offre aux préadolescents un programme général de prévention.

En Belgique et au Grand Duché de Luxembourg, tant le vaccin Gardasil™ que le vaccin Cervarix™ sont disponibles sur le marché. Ils sont remboursés pour les jeunes filles âgées de 12 à 18 ans révolus (125,4 euro par dose, dont 10,8 euro à charge de la patiente).

## ■ Rôle du médecin

Il est indispensable que les jeunes filles et adolescentes, mais aussi leurs parents, soient convaincues de l'importance de la vaccination contre l'HPV. L'information sur la vaccination contre l'HPV s'intègre bien dans les conseils de prévention des infections sexuellement transmissibles et de bon usage de la contraception.

## ■ Conclusion

Dans les pays en voie de développement, le cancer du col de l'utérus est la cause la plus importante de décès par cancer chez la femme. Nonante et un pourcents de la mortalité planétaire estimée par cancers dus à l'HPV est due au cancer du col de l'utérus. Les vaccins contre l'HPV sont très efficaces pour prévenir l'infection et les lésions du col de l'utérus, du vagin et de la vulve, induites par les génotypes spécifiques inclus dans le vaccin chez les femmes qui n'ont pas à ce moment d'infection démontrée. La protection dure au moins 6 ans. Il n'y a pas encore de données sur la sécurité et l'efficacité du vaccin en Afrique, ni parmi des populations avec une haute prévalence de l'infection à HPV. Les vaccins HPV réduisent le risque de cancer du col, mais ne l'éliminent pas. Les programmes de dépistage resteront des interventions importantes même après l'introduction de la vaccination contre l'HPV; cependant, les modalités du dépistage devront peut-être être revues. Le groupe cible principal de la vaccination contre l'HPV est constitué des filles à la préadolescence et des femmes avant leur premier contact sexuel, mais le rapport coût/efficacité parmi les autres groupes de femmes doit encore être étudié. Les études de phase III montrent que parmi les femmes actives sexuellement,

seules moins de 0,5% ne retireront aucun bénéfice de la vaccination car elles ont déjà été en contact, avant la vaccination, avec tous les types d'HPV couverts par le vaccin. L'existence éventuelle d'avantages additionnels de ces vaccins deviendra plus claire lorsque nous disposerons d'encore plus de données sur les variations régionales et nationales dans l'épidémiologie et les modes de transmission naturels de l'HPV, le mécanisme et la durée de protection des vaccins, la protection croisée et le rapport coût/efficacité des différentes stratégies de vaccination et de dépistage. Si la vaccination généralisée et gratuite contre l'HPV était proposée à une cohorte d'âge de jeunes filles (10-13 ans), selon le modèle de la vaccination contre l'hépatite B comme il est recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé, on pourrait garantir une couverture vaccinale plus élevée dans ce groupe cible. Des méthodes innovantes sont nécessaires pour financer l'introduction de la vaccination contre l'HPV. La possible introduction de la vaccination contre l'HPV dans le futur crée des possibilités de renforcer le système de santé, par la conclusion de nouveaux et rapides accords avec les firmes productrices de vaccins pour l'administration, le financement et le suivi des vaccins.

*Prof. Willy Poppe, gynécologie  
KULeuven*

Bibliographie sur demande auprès du secrétariat de rédaction.

## Vaccin HPV

### Discussion sur l'inclusion dans les programmes de vaccinations

#### ■ Pays-Bas

**Le Gouvernement néerlandais a décidé d'inclure le vaccin contre l'HPV, à partir de 2009, dans le programme national de vaccination pour toutes les filles âgées de 12 ans. Il suit ainsi**

**l'avis du *Nederland Gezondheidsraad*. Pour les filles âgées de 13 à 16 ans, le Conseil a proposé un programme de rattrapage.**

Dans un article polémique du *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, les chercheurs et les médecins de l'*Erasmus MC* à Rotterdam, de l'*UMC Groningen* en du *Nederlands Kanker Instituut* expriment l'opinion qu'il est d'abord nécessaire d'étudier l'effet du vaccin auprès d'enfants de 12 ans.

Il n'est pas exclu que la plupart des jeunes filles prépubères puissent réagir différemment de la population des études, âgée de 15 à 26 ans. Une étude dans un grand groupe de filles âgées de 12 ans serait donc opportune pour établir la sécurité de la vaccination de ce groupe cible, avant le lancement d'un programme de vaccination pour l'ensemble de la population.

Aussi bien la durée et l'étendue de la protection du vaccin contre le cancer du col de l'utérus que les effets secondaires à long terme ne sont pas encore connus. Les études relatives au vaccin ont maintenant un recul de 6 ans. Enfin, le rapport coût-efficacité du vaccin, même en se basant sur des hypothèses très favorables, est au-dessus de la norme actuelle de coût-efficacité des traitements.

Les auteurs pensent également que la vaccination contre l'HPV de type 16 et 18 pourrait augmenter les infections par les types à haut risque non inclus dans le vaccin, ce qui pourrait conduire à une réduction de l'efficacité du vaccin. En outre, pour les auteurs, le cancer du col de l'utérus est bien une maladie grave, mais aux Pays-Bas, il est devenu de plus en plus rare au cours des dernières décennies. En 2005, un cancer du col de l'utérus a été diagnostiqué chez 687 femmes et 204 femmes sont mortes, en 2007, à la suite de cette maladie. Les Pays-Bas sont un des pays avec un programme de dépistage effectif et efficace de dépistage, ce qui a pour conséquence que l'incidence et la mortalité soient très faibles aux Pays-Bas, en comparaison aux chiffres internationaux.

Bon nombre des décès dus au cancer du col de l'utérus chez la femme se rencontrent chez celles qui ne pratiquent pas ou insuffisamment le dépistage.

Puisque la vaccination prévient les lésions du col de l'utérus liées à l'HPV 16 et 18, précurseurs du cancer du col de l'utérus, le risque qu'une anomalie non invasive détectée par le dépistage devienne en fin de compte un cancer est réduit – la prévalence de l'HPV16/18 augmentant nettement au fur et à mesure que la gravité de la lésion est plus grande. Cela signifie que relativement plus de femmes seront traitées inutilement pour une telle lésion détectée au cours de dépistage. En outre, on doit tenir compte d'une participation réduite pour le dépistage de masse, parce que les femmes vaccinées pourraient penser qu'elles sont suffisamment protégées.

### **Réaction du Nederland Gezondheidsraad**

Dans une réponse à cette publication, le *Nederland Gezondheidsraad* signale que «les auteurs considèrent les incertitudes existantes différemment de sa commission dans son avis. Mais le commentaire ne contient pas de nouvelles informations ou considérations. Le commentaire ne constitue pas une raison de reconsidérer l'avis (...) Le Conseil discute dans l'avis la possibilité de mener d'abord une étude complémentaire sous la forme proposée par les auteurs. Une telle recherche serait très longue et pourrait ne pas fournir les réponses attendues. La commission considérerait qu'il n'était pas justifié d'attendre si longtemps (...). Le Conseil s'attend à ce que la vaccination évite environ 100 décès par an. L'inclusion de la vaccination dans le programme national de vaccination a été soigneusement pesé selon les critères établis à cet usage (...). Pour pouvoir combler les connaissances qui font actuellement défaut, il est nécessaire que, lors de l'implantation de la vaccination, un programme soit mis en place pour mesurer l'efficacité et la sécurité de la vaccination, la durée de la protection et la qualité de l'information.»

### ■ Royaume-Uni

**Le Gouvernement britannique a décidé d'inclure dans son programme de vaccination l'immunisation généralisée de toutes les filles de 12-13 ans à partir de septembre 2008, ainsi que durant cette année scolaire des jeunes filles de 17-18 ans. A partir de la rentrée scolaire 2009, une vaccination de rattrapage sera offerte aux filles à l'âge de 18 ans. Un article intéressant fait le point sur les données étayant la décision des Autorités britanniques.**

Les auteurs rappellent que pour bénéficier d'une protection optimale, le vaccin contre l'HPV doit être administré avant les premières relations sexuelles. Idéalement, le vaccin est administré simultanément aux autres vaccins pédiatriques afin d'éviter toute connotation avec l'activité sexuelle.

Les deux vaccins, le quadrivalent Gardasil™ et le bivalent Cervarix™, protègent à près de 100% contre les néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade liées aux HPV de type 16 et 18. Le vaccin quadrivalent protège en outre contre les condylomes acuminés.

Les auteurs relèvent que les taux d'anticorps contre l'HPV 18 se maintiennent plus longtemps et à un plus haut niveau pour le Cervarix™ que pour le Gardasil™. On attribue ce phénomène à la différence entre les adjuvants utilisés (ASO4 pour le Cervarix™, sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe pour le Gardasil™). La signification clinique des taux d'anticorps induits par la vaccination n'est actuellement pas claire. Nous n'avons pas non plus la réponse à la nécessité d'un éventuel rappel de vaccination. C'est principalement la différence du prix négocié qui a fait pencher la balance coût-efficacité et a amené les autorités britanniques à poser le choix du Cervarix™. Les auteurs évoquent les études actuellement en cours pour évaluer les avantages de la vaccination chez des femmes plus âgées (p. ex. au-delà de 25 ans). Les premières

études avec le Gardasil™ chez des femmes de 24 à 45 ans négatives pour l'HPV montrent une bonne protection contre les infections persistantes à HPV et les lésions qui y sont liées.

L'article reprend quelques questions qui restent encore posées. Faut-il administrer 3 doses de vaccin pour obtenir une protection ? La question est plus particulièrement importante pour les pays en développement. Pour combiner les avantages des deux vaccins, peut-on les administrer en alternance ? Et la vaccination des garçons ? La majorité des modèles démontrent que la vaccination des jeunes filles est la solution présentant le meilleur rapport coût / bénéfice à condition d'atteindre une couverture vaccinale élevée. Cette approche laisse les hommes ayant des relations avec d'autres hommes sans protection, alors qu'ils ont un risque accru d'infections à HPV (dont les condylomes acuminés) et de cancer anal. Par ailleurs, le fait de ne vacciner que les femmes et d'évoquer un lien avec une infection sexuellement transmissible, peut représenter un obstacle considérable à la vaccination pour certains groupes culturels.

Si l'on démontre l'efficacité de la vaccination pour les hommes, on pourrait envisager de vacciner les filles avec le Cervarix™ (en raison de la possible meilleure protection contre le cancer cervical) et les garçons avec le Gardasil™. Selon les auteurs, ce choix présenterait en effet l'avantage d'accroître l'immunité de groupe contre les principaux types d'HPV responsables des cancers, tout en protégeant les hommes ayant des relations avec d'autres hommes.

*Paul Geerts*

#### Références :

- De Kok et al, Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2008.
- L'avis du *Gezondheidsraad* peut être téléchargé sur : [www.gr.nl](http://www.gr.nl)
- Szarewski A, HPV vaccines : peering through the fog, J Fam Plann Reprod Health Care 2008 ; 34 (4)

## Rougeole

### Epidémies en Europe

**Des poussées épidémiques de rougeole ont été recensées au cours des dernières années dans plusieurs pays européens. Ceci démontre la persistance de la circulation du virus de la rougeole et l'importance d'améliorer la couverture vaccinale pour le RRO (2 doses).**

#### ■ France

En mai 2008, une épidémie de rougeole s'est déclarée dans deux écoles privées religieuses, au Nord-Pas de Calais et en Bourgogne. Cent dix cas au total ont été rapportés.

En Bourgogne, l'épidémie a commencé auprès de 3 fillettes non vaccinées, dans le Nord-Pas de Calais chez un garçon de 14 ans non vacciné. Le garçon était originaire de la même commune que les 3 filles.

En Bourgogne, le point d'origine de l'infection semblait être un élève suisse qui avait reçu une dose seulement du vaccin contre la rougeole et qui avait été contaminé lors d'un séjour en Autriche. Ce sont au total 43 filles parmi les 147 élèves qui ont été contaminées (29%). L'âge des enfants allait de 6 à 18 ans. Trente neuf des 43 cas (91%) n'étaient pas vaccinés. Une enseignante non vaccinée de 30 ans a également été infectée. Parmi les 147 élèves, 40% avaient reçu la première dose de vaccination et 26% la seconde.

Dans l'école du Nord-Pas de Calais, 9 élèves sur 154 (6%) ont été contaminés. Aucun d'entre eux n'était vacciné. La couverture vaccinale atteignait, dans cette école, 65% pour la première dose et 44% pour deux doses. Parallèlement, 57 cas secondaires ont été recensés en dehors des 2 écoles. Cinquante deux cas concernaient la fratrie des élèves (âges de 9 mois à 21 ans), un cas est survenu chez un parent. De ces 57 cas secondaires, 55 (96%) n'étaient pas vaccinés.

Cet épisode représente l'épidémie de

rougeole la plus importante en France depuis 2005. Cette épidémie semble liée aux autres épidémies récentes dans les pays européens.

#### ■ Pays-Bas

En juin et juillet 2008, une épidémie de rougeole a été rapportée dans une communauté anthroposophique à La Haye. Du 17 au 22 juin, 34 cas ont été rapportés, auxquels s'ajoutent 2 cas directement liés et survenus dans d'autres villes. L'âge des enfants était compris entre 4 et 16 ans. Deux adultes étaient également concernés (un père et une mère de deux des enfants, âgés respectivement de 35 et 48 ans). Parmi ces 34 patients, 31 n'étaient pas vaccinés.

Le premier cas a été constaté chez un garçon non vacciné âgé de 8 ans dans une école anthroposophique de La Haye. Dans les semaines suivantes, 9 nouveaux cas se sont déclarés. L'école compte 210 élèves. Au cours de la même période, une poussée épidémique a été constatée dans une autre école de 450 élèves, encore une fois principalement dans un milieu anthroposophique. Dans cette école, ce sont 16 cas qui ont été rapportés. Un enfant de 7 ans qui appartenait à la famille d'un des cas de la première école était à l'origine de cette seconde poussée. Parallèlement, 8 cas ont été enregistrés en dehors des deux écoles, mais toujours chez des enfants liés à d'autres enfants issus de ces deux écoles. Les deux cas extérieurs à La Haye n'avaient pas de liens familiaux, mais étaient certainement liés à l'épidémie apparue dans cette ville.

Les deux écoles étaient principalement fréquentées par des enfants de parents anthroposophiques qui voient des inconvénients à la vaccination. La couverture vaccinale des populations scolaires n'est pas connue, mais est limitée à 65% pour la seconde dose. La couverture moyenne contre la rougeole aux Pays-Bas atteint 96 et 93%, respectivement pour la première et la deuxième dose.

En dépit de l'épidémie et d'une campagne d'information menée dans les deux écoles, et auprès des parents des enfants afin de vacciner leurs enfants, la grande

majorité des parents ont refusé cette mesure. Seuls 8 enfants et deux parents ont été vaccinés. La source de l'épidémie n'est actuellement pas connue.

#### ■ Europe

Récemment, une série d'épidémies de rougeole ont été signalées dans différents pays européens comme l'Autriche, la Suisse, la Grande-Bretagne, l'Espagne et la Belgique. Les plus grandes épidémies se produisent parmi la population générale tandis que des poussées plus limitées touchent des groupes plus spécifiques comme des voyageurs en Grande-Bretagne et en Norvège, des Romanichels et des Tsiganes en Italie, et des communautés de juifs orthodoxes en Belgique et Grande-Bretagne. Les médecins généralistes et laboratoires suisses ont signalé entre novembre 2006 et mai 2008 une grosse épidémie de plus de 2.500 cas. Une autre poussée importante avec près de 300 cas s'est déclarée en mars dans une école anthroposophique à Salzbourg, où la majorité des élèves n'étaient pas vaccinés; elle a été à l'origine d'une dispersion du virus vers d'autres régions d'Autriche, d'Allemagne (53 cas) et de Norvège (4 cas). Il est très vraisemblable que le virus rougeoleux ait été introduit par des écoliers suisses fréquentant l'école de Salzbourg. L'épidémie récente de rougeole survenue chez des enfants de la communauté juive à Anvers (voir Vax Info n° 51) démontre que la rougeole circule encore en Belgique. On doit donc persévérer dans la vaccination actuelle avec le RRO. Grâce à la couverture vaccinale relativement haute à Anvers (94%), cette épidémie est restée principalement limitée aux communautés juives orthodoxes peu vaccinées. Certains médecins soignant cette communauté déconseillaient la vaccination pour les jeunes enfants. En outre, les écoles juives non subventionnées ne collaborent pas avec un service de médecine scolaire et la vaccination des enfants n'est donc pas suivie. Lors de cette épidémie, on a dénombré des complications dans 14% des cas (otites, bronchites et pneumonies) et 7% des enfants ont dû être hospitalisés.

**Pour la pratique**

L'objectif fixé par l'Organisation Mondiale de la Santé (région Europe) est l'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale pour 2010. Ceci implique que le virus sauvage ne circule plus en Europe et que la diffusion du virus s'arrête spontanément lors d'une réintroduction. Pour réaliser cet objectif, il faut atteindre une couverture vaccinale de 95% pour les 2 doses de RRO recommandée par le calendrier vaccinal. La déclaration des cas de maladies doit également être renforcée.

## Références:

- Noury U, Stoll J, Haeghebaert S, Antona D, Parent du Châtelet I, The investigation team. Outbreak of measles in two private religious schools in Bourgogne and Nord-Pas-de-Calais regions of France, May-July 2008 (preliminary results). *Euro Surveill.* 2008;13(35):pii=18961. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18961>
- Van Velzen E, de Coster E, van Binnendijk R, Hahné S. Measles outbreak in an anthroposophic community in The Hague, The Netherlands, June-July 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(31):pii=18945. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18945>
- Lernout T, Kissling E, Hutse V, Top G. Clusters of measles cases in Jewish orthodox communities in Antwerp, epidemiologically linked to the United Kingdom: a preliminary report. *Euro Surveill.* 2007;12(46):pii=3308. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3308>

**Flash sécurité****SEP après vaccination contre l'hépatite B**

Le 8 octobre 2008, le journal *Neurology* a publié une étude consacrée à la survenue, après vaccination contre l'hépatite B, de sclérose en plaque (SEP) chez des enfants. Il s'agissait d'une étude cas-contrôle, menée en France afin d'évaluer les risques d'une première poussée de SEP chez des enfants dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. La cohorte des cas (N=349) est composée d'enfants de moins de 16 ans qui ont eu un premier épisode de SEP entre le 1/1/1994 et le 13/12/2003. La cohorte contrôle (N=2.941) a été sélectionnée

aléatoirement parmi la population générale (appels téléphoniques randomisés). C'est la troisième analyse qui est publiée sur cette cohorte ; les deux précédentes analyses, publiées en 2007, ne montraient pas d'accroissement du risque de SEP, ni de récurrences de SEP chez les enfants qui étaient vaccinés contre l'hépatite B. Dans cette troisième publication, l'analyse statistique générale ne montre pas d'augmentation du risque de SEP après vaccination contre l'hépatite B, quels que soient le type de vaccin, le nombre d'injection et le temps entre l'apparition de symptômes et la dernière vaccination. Dans une sous-analyse, les auteurs concluent que les enfants qui ont reçu leurs vaccins de base selon le calendrier recommandé présentent un risque accru (statistiquement significatif) de SEP, lorsque la vaccination avait été effectuée avec le vaccin Engerix-B plus de 3 ans auparavant. Jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique n'a établi un lien entre une vaccination contre l'hépatite B et la survenue de SEP chez les enfants. Les cas de SEP apparus dans les suites de l'administration d'une vaccination contre l'hépatite B restent dans les fréquences attendues pour les cas spontanés dans une population non vaccinée. L'OMS, les autorités d'enregistrement européennes, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de santé ont critiqué les conclusions des auteurs et ne remettent pas en question le rapport des avantages et des risques de la vaccination contre l'hépatite B. Les recommandations actuelles de l'OMS sont d'inclure la vaccination contre l'hépatite B dans le programme de vaccination généralisée, complémentairement à d'autres mesures vis-à-vis des groupes à risque.

[http://agmed.sante.gouv.fr/  
www.who.int/vaccine\\_safety/topics/  
hepatitisb/multiple\\_sclerosis/en/](http://agmed.sante.gouv.fr/www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/en/)

**PRIX SABIN**

Les laboratoires GlaxoSmithKline s.a. offrent un prix bisannuel de 10.000 € afin de récompenser une étude originale en vaccinologie. Le prix sera attribué pour la sixième fois le 10 juin 2009 durant l'*European Society of Pediatric Infectious Diseases congress* à Bruxelles. Les travaux doivent être remis avant le 4 mai 2009. Le règlement est disponible sur le site [www.vaccisurf.be](http://www.vaccisurf.be)

Pour tout renseignement complémentaire les candidats sont priés de s'adresser au secrétariat du Prof. Anne Malfroot Présidente du jury du prix Sabin, Clinic of Pediatric Respiratory Diseases, Infectious Diseases and Travel Clinic, Cystic Fibrosis Clinic, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB) Avenue du Laerbeek 101 - 1090 Bruxelles • Tél: 02/477.57.65

**LES OBJECTIFS DE VAX INFO**

Transmettre aux médecins intéressés des informations concrètes et pratiques en matière de vaccination.  
Faire part des réflexions d'experts quant aux perspectives d'avenir d'une politique vaccinale en Belgique et dans le monde.

Tous les articles publiés sont discutés au sein du Groupe de réflexion scientifique «Vaccinations», composé d'experts issus de toutes les universités belges et d'organismes ou instances, belges ou luxembourgeois, actifs en matière de vaccination.  
Ni les auteurs, ni les experts ne sont rétribués pour leur collaboration.

Le choix rédactionnel et le contenu des articles dépendent exclusivement des auteurs, et n'engagent que ceux-ci.

Secrétariat de rédaction  
Dr. Patrick Trefois

Editeur responsable: Dr. Patrick Trefois  
65, rue Sans Souci - 1050 Bruxelles

Possible grâce à un «unrestricted educational grant» de GlaxoSmithKline.

Chaque numéro de *Vax Info* peut être téléchargé sur [www.vaccisurf.be](http://www.vaccisurf.be)

Si vous vous posez des questions concernant les vaccinations, vous pouvez les adresser au secrétariat de rédaction, 65, rue Sans Souci - 1050 Bruxelles ou par fax : 02/512 54 36. Un membre du Groupe de Réflexion Scientifique «Vaccinations» y répondra dans un prochain numéro.