

Vaccin dự phòng nhiễm HPV

JC BOULANGER

Hô-Chi-Minh-Ville Mars 2011



Số tử vong tránh được trên thế giới mỗi năm nhờ tiêm vaccin



Tétanos (ophtalmos)



Hépatite (hépatite)



polio



varicelle

Thủy đậu	57 879
Dịch tả	60 000
Uốn ván	862 000
Ho gà	600 000
Haemophilus influenzae b	287 000
Viêm gan B	1 172 500
Sởi	1 100 000
Bại liệt	650 000
Lao	1 188 476
Tổng cộng	5 977 855

2

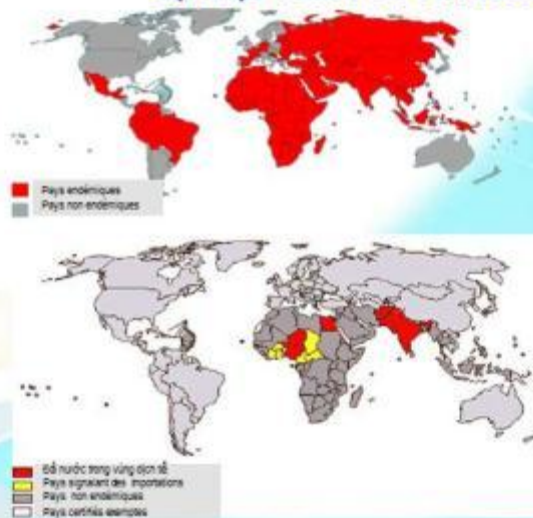
1. Site internet de l'OMS, Aide-mémoire 39 - 28 Mars 2005, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs28/fr/index.html>, 2. J. Elie, "Vaccins 21 (2003) 399-400"

BẠI LIỆT : 2004 SO VỚI 1988

1988
350 000 cas

↓

2004
1170 cas

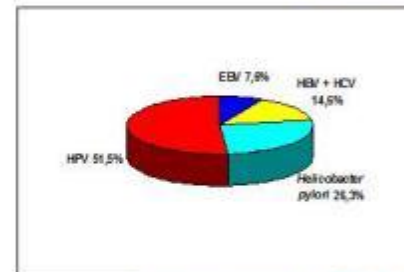


3

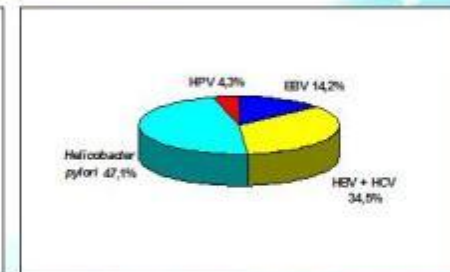
<http://www.who.int/csr/don/2004/polio/en/>
<http://www.who.int/csr/don/2004/polio/fr/>

Ước đoán tần suất ung thư hàng năm do các bệnh nhiễm

zur Hausen H. - WILEY - VCH. 2006



Tỷ lệ mắc ở phụ nữ :
1 006 500 : 19,9 % các ung thư

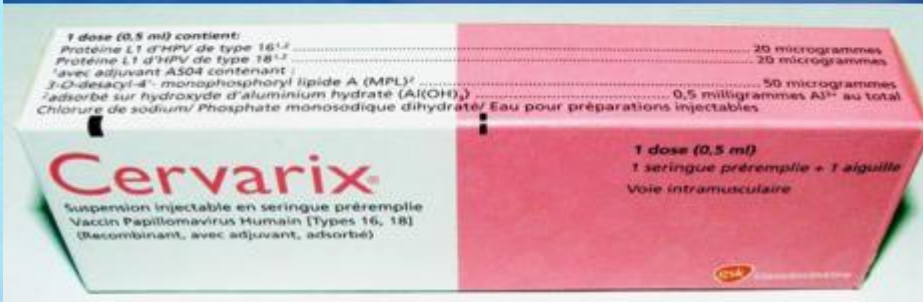


Tỷ lệ mắc ở nam :
1 025 500 : 17,7 % các ung thư

4

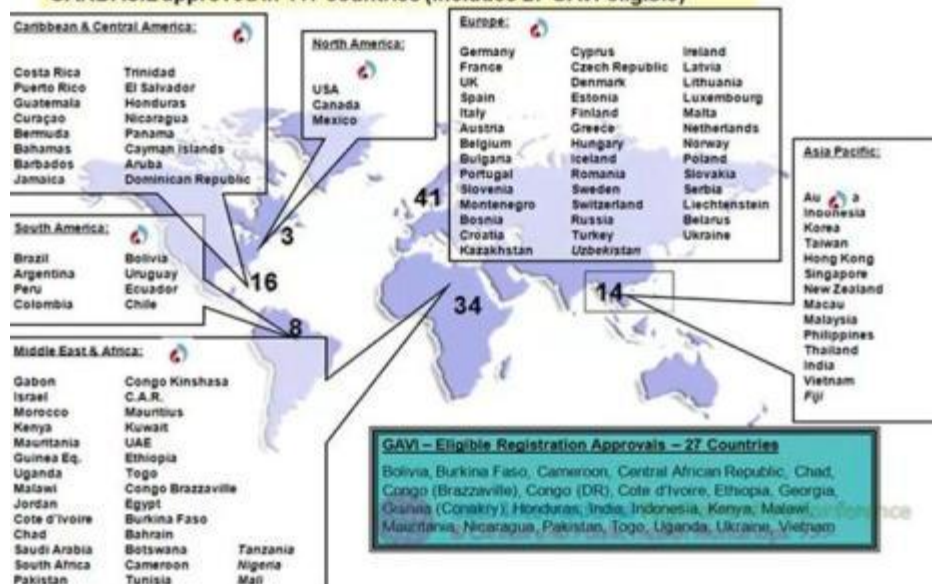
Vài nét về lịch sử

- 1927 Georges Papanicolaou : chẩn đoán và tế bào học CTC
- 1940s Phết tế bào CTC đầu tiên ở Triều Tiên
- 1950s Mở rộng phết tế bào: Bắt đầu tầm soát
- 1975 Khẳng định mối liên quan giữa ung thư và papillomavirus (Harald zur Hausen)
- 1980s Phân loại các kiểu gen khác nhau của HPV nguy cơ cao (ung thư: 16-18) và nguy cơ thấp (mồng gà: 6-11)
- 1999 ADN của HPV tìm thấy trong 99.7% các trường hợp ung thư CTC
- Octobre 2005: Chứng minh hiệu quả của vaccin trong dự phòng tổn thương tiền ung. (CIN2/3)



Gardasil® Approvals Worldwide

GARDASIL approved in 117 countries (includes 27 GAVI-eligible)



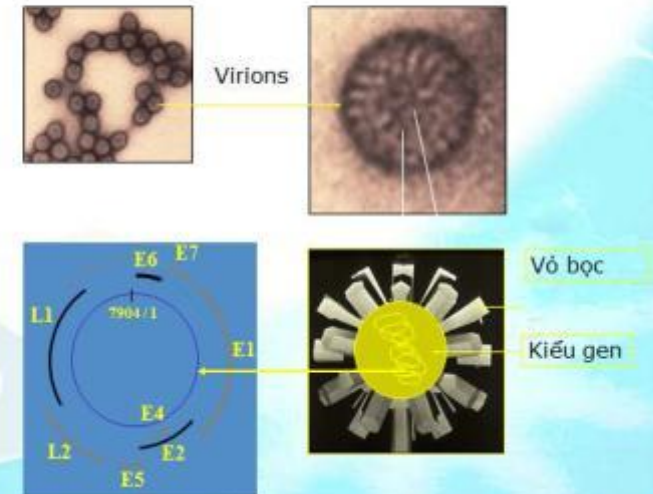
21 April 2010



Phòng ngừa ban đầu bằng vaccin

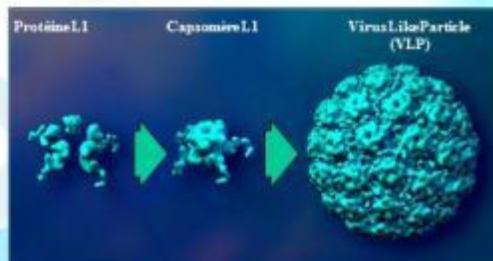


Cấu trúc của papillomavirus



« Mô phỏng virus »

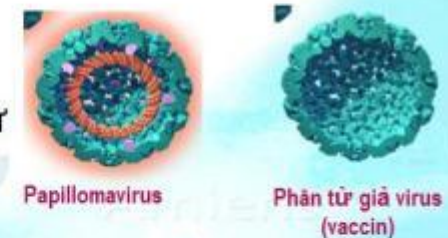
- Tổng hợp protein L1
 - Trình diện gen L1 trong tế bào eucaryotes
 - protéine L1 tự ghép phân tử giả virus cho đến khi được sản xuất với số lượng lớn bởi các tế bào eucaryotes.



11

Phân tử giả virus(VLP)

- Thiếu bộ gen di truyền
 - Không có khả năng gây ung thư
 - Không có khả năng nhiễm



12

Thành phần vaccin tứ giá và nhị giá

	GARDASIL®				CERVARIX®	
Kháng nguyên: Types d'HPV	6	11	16	18	16	18
VLP L1	Protein L1 có kích thước giống như virus				Protein L1 bị cắt ngắn ³	
Kỹ thuật sản xuất	Dạng men				Tế bào côn trùng	
Liều (µg)	20	40	40	20	20	20
Dược tá	AAHS : - sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg) (Merck)				AS04 : - Nhôm hydroxyde - monophosphoryl lipide A (500 µg/50µg) (MPL, Corixa / GSK)	
Chỉ định	<ul style="list-style-type: none"> - Tổn thương tiền ung thư CTC, âm hộ và âm đạo - Ung thư CTC - Mụn cóc sinh dục (mỏng gà mắc phải) 				<ul style="list-style-type: none"> - Tổn thương tiền ung thư CTC - Ung thư CTC 	

Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. *Lancet Oncol*. 2005;6:671-678. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. *Lancet*. 2004;364:1757-1765.

13

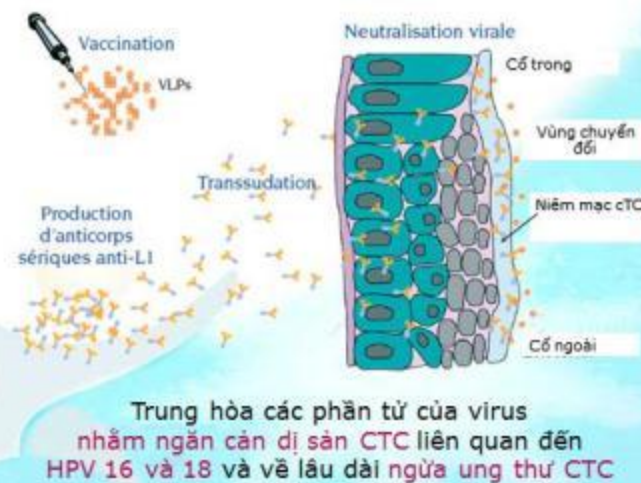
HPV-001 gen miễn dịch (ELISA)

Type	Thời gian	Huyết thanh dương tính (%)	GMT	Ratio GMT với nhiễm tự nhiên
HPV-16	PRE	0	4	107
	Mo 7	100	5334	
Nhiễm tự nhiên HPV 16			50	
HPV-18	PRE	0	4	82
	Mo 7	99,7	3365	
Nhiễm tự nhiên HPV 18			41	

Harper et al, *Lancet* 2004 ; 364 : 1757 - 1765

14

Vaccin dự phòng: cơ chế

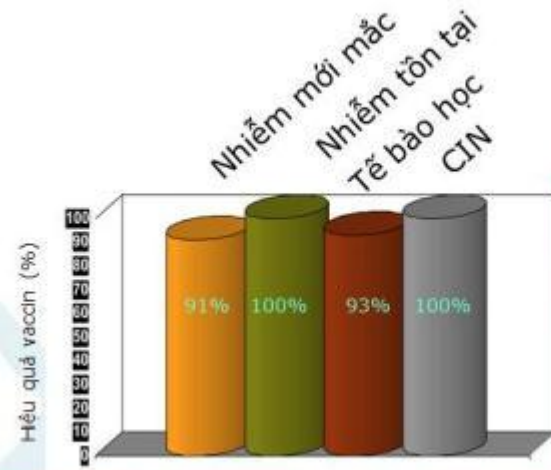


Modifié d'après Schiller JT Davis P *Nature Reviews* 2004

15

Hiệu quả 27 THÁNG

Etude HPV-001



HARPER D, et al. Hiệu quả vaccin nhị giá phần tử L1 giống virus trong dự phòng nhiễm HPV typ 16 và 18 ở phụ nữ trẻ: Thử nghiệm bệnh chứng ngẫu nhiên. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.

Nghiên cứu HPV-001/007 : sau 6,4 năm theo dõi
Không có ca nào nhiễm kéo dài (12 tháng) và tổn thương CIN2+ trong nhóm sử dụng Cervarix®

Paramètres HPV 16/18	Cervarix®	Contrôle	Hiệu quả vaccin	
	n	n	%	IC 95%
Nhiễm mới mắc*	2	47	97	87-100
Nhiễm kéo dài 6 tháng*	0	24	100	86 - 100
Nhiễm kéo dài 12 tháng*	0	15	100	75 - 100
CIN1+**	0	15	100	73 - 100
CIN2+**	0	9	100	51 - 100

*Etude HPV-007 - ** Analyse combinée HPV-001et 007

Analyse en ATP pour les critères virologiques ; analyse en ITT analysis pour les critères histologiques (CIN)

Harper D. et al. Gynecologic Oncology 2008; 109 (1): 158-158.

17

Hiệu quả của Gardasil® trong dự phòng CIN 2/3 & Ung thư biểu mô tại chỗ (AIS)

Phân tích so sánh. Dân số mẫu : tuân thủ theo đúng phác đồ

SUIVI 3 ans¹

	GARDASIL®		Placebo		Hiệu quả 95% (CI)
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3 & AIS à HPV 16/18	8579	1	8550	85	99% (93, 100)
Kết quả theo các loại tổn thương					
CIN 2	8579	0	8550	56	100% (93, 100)
CIN 3	8579	1	8550	51	98% (89, 100)
Ung thư biểu mô tại chỗ	8579	0	8550	7	100% (31, 100)
Kết quả theo type HPV					
CIN 2/3 và AIS do HPV 16	7455	1	7265	73	99% (92, 100)
CIN 2/3 & AIS do HPV 18	7450	0	7381	18	100% (78, 100)

THEO DÕI 4 năm²

CIN 2/3 & AIS do HPV 16/18	8493	2	8464	112	98% (94, 100)
----------------------------	------	---	------	-----	---------------

1- The Future II Study Group. Lancet 2007;369:1861-1868

2- Lacey & al. 20th EBCOG 2008

18

Vaccin tứ giá : Chứng cứ lâm sàng trên ung thư CTC

Phân tích hiệu quả phối hợp - Populations Efficacité Per- Protocole
trung bình 20 tháng sau tiêm chủng

Tiêu chuẩn đánh giá	Cas Gardasil® *	Cas Placebo *	Hiệu quả tiêm chủng	IC 95%
CIN 2/3 hoặc AIS (hoặc ung thư) liên quan HPV 16/18	0 (N=8 487)	53 (N=8 460)	100%	93% -100%
VIN 2/3 liên quan HPV 16/18	0 (N = 7897)	8 (N = 7899)	100%	41% -100%
Mụn cóc sinh dục liên quan HPV 6, 11, 16, 18	1 (N = 7897)	91 (N = 7899)	98,9%	94% -100%

19

Kết quả đoàn hệ

Etude	Paavonen, Lancet 2007	Future II, NEJM 2007
Types de VLP L1 HPV	16, 18	6, 11, 16, 18
Phụ tá	ASO4	Aluminium
P. Thí nghiệm	GSK	SP-MSD
Khu vực nghiên cứu	USA, CA, BR	USA, EU, BR
Tuổi bệnh nhân (tuổi)	15 - 25	16 - 23
Lịch tiêm chủng (tháng)	0 - 1 - 6	0 - 2 - 6
Bệnh nhân ngẫu nhiên (số bệnh nhân)	18644	12167
Hồ sơ theo dõi (số lượng)	15626	10565
Thời gian theo dõi (năm)	1,5	3
Tổn thương trong biểu mô CIN2+ Hiệu quả [% (IC95%)]	90 (53 - 99) HPV16/18/khác	
Nếu phác đồ được tuân thủ	100 (74 - 100) HPV 16/18	100 (12-100) HPV 16/18

20

Mô tả kết quả

DÂN SỐ NHẠY VỚI PHÁC ĐỒ	<ul style="list-style-type: none"> PCR âm tính với HPV 16 và hoặc 18 ở N1 và T7 Kết quả tổn thương gây ra do HPV 16 và hoặc 18 	3 Liều	<ul style="list-style-type: none"> 83% nhận vào Hiệu quả vaccin
--------------------------------	--	--------	---

DÂN SỐ DỰ KIẾN ĐIỀU TRỊ	<ul style="list-style-type: none"> PCR có thể dương tính đối với HPV 16 và hoặc 18 ở N1 Kết quả trên tổn thương do HPV 16 và hoặc 18 Kết quả trên tổn thương do tất cả các chủng HPV 	≥ 1 liều	<ul style="list-style-type: none"> 100% nhận vào Hiệu quả tiêm chủng
--------------------------------	---	----------	--

Điều gì thay đổi trong thực hành hàng ngày?

Si on considère toute la population sans tenir compte des recommandations....

Hiệu quả	CIN2+	VIN / VaIN
PP (HPV 16/18)	99 (93 – 100)	100 (72 – 100)
ITT (HPV 16/18)	44 (31 – 55)	71 (37 – 88)
ITT (tout HPV)	18 (7 – 29)	49 (18 – 69)

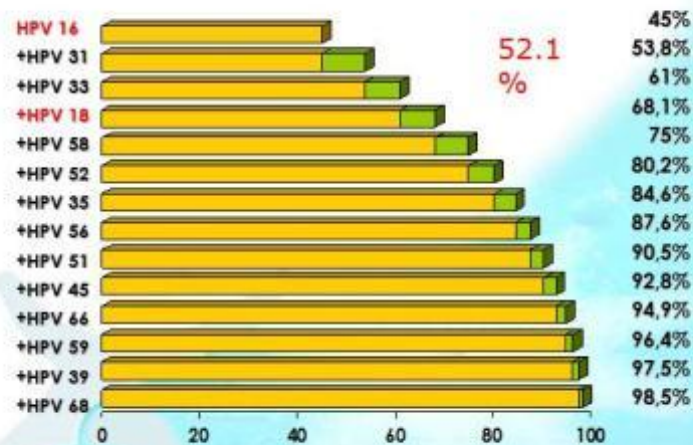
The FUTURE II Study Group. N Engl J Med 2007;356:1915-27.

Phân bố HPV trong ung thư CTC trên TG



Adaptée de Munoz

Phân bố HPV trong H.SIL

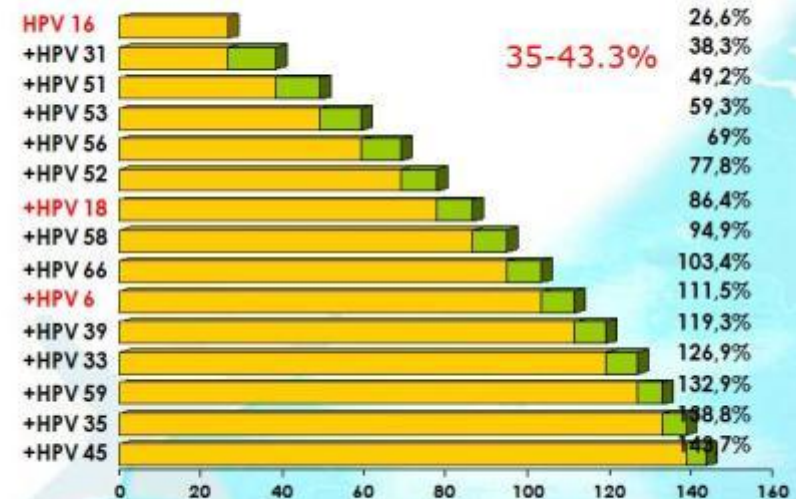


Đa nhiễm được thống kê

D'après Clifford GM, et al

25

Phân bố HPV trong L.SIL



Đa nhiễm được thống kê

Clifford GM et al Ref 21

26

Ảnh hưởng trong thực hành

	Tần suất %	HR-HPV %	/Clifford %
Không bệnh	95	10	
Ung thư	0,04	99	70,7
LSIL	1,5	83	35-43
HSIL	0,4	98	52,1

Tính trên lý thuyết bảo vệ 100%

27

Có bảo vệ chéo

HPV Type	Hiệu quả Vaccine / 6 tháng nhiễm	Hiệu quả Vaccine / CIN2+
HPV 31	77.5%	100%
HPV 33	43.5%	72.3%
HPV 45	81.4%	100%
HPV 51	27.2%	88.3%
HPV 52	21%	36.5%

R.Skinner and al. 25th International Papillomavirus Conference Malmoe 2009

Bảo vệ thêm 6% trong chống ung thư CTC

28

Tác động trên toàn cầu

Tần suất ung thư do HPV

Ung thư	Tần suất
CTC	100%
Hậu môn	86%
Âm hộ	30%
Dương vật	25%
Họng hầu	30%
Thanh quản	10%
Khoang miệng	10%

Theo N. MUNOZ (2005)

29

Hiệu quả Gardasil® trong ngừa mụn cóc sinh dục



Thống kê phân tích Dân số mẫu:
không vi phạm phác đồ

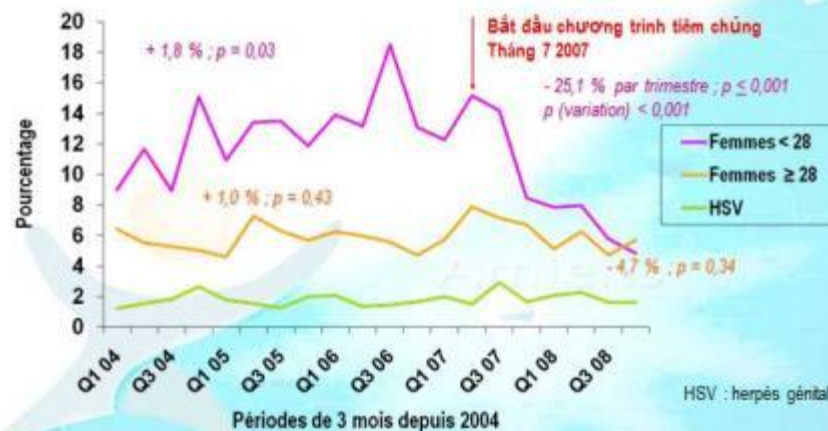
		Gardasil®		Placebo		Hiệu quả (IC à 95%)
		n	Cas	n	Cas	
Mụn cóc sinh dục do HPV 6/11/16/18	SAU 3 năm ¹	7899	2	7900	160	98,8% (95,4-99,9)
	SAU 4 năm ²	7900	2	7900	193	99,0% (96,8-99,9)

1- Barr E & al. CID 2007; 45: 609-16

2- Lacey & al. 20th EBCOG 2008

Tác động của chương trình vaccin HPV ở Úc: Kết quả (3)

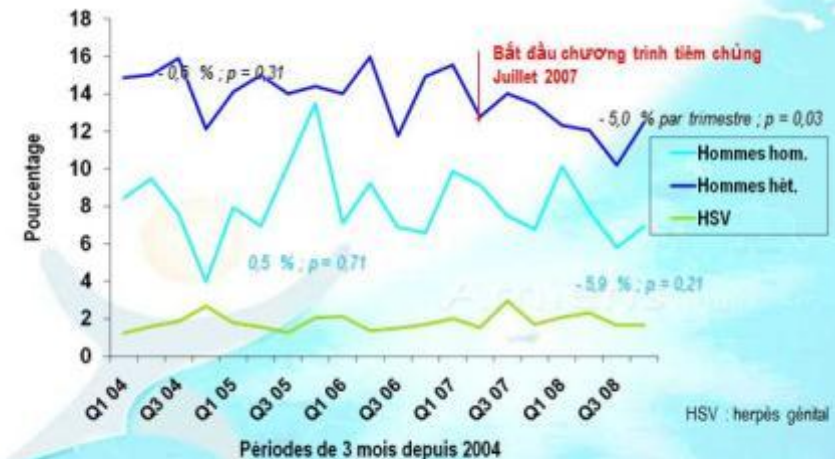
Tỷ lệ bệnh nhân mới mắc mụn cóc sinh dục



Fairley C. et al. 25th IPC 2009: O-29.02

Tác động của chương trình vaccin HPV ở Úc: Kết quả (3)4

Phần trăm bệnh nhân mới mắc mụn cóc sinh dục



Fairley C. et al. 25th IPC 2009: O-29.02

Tiêm chủng ở bé gái 14 tuổi : lợi ích mong đợi ở Pháp

Số ca tránh khỏi ước lượng nhờ tiêm chủng là 80% trong nghiên cứu đoàn hệ trên 370 000 bé gái 14 tuổi

Tiêm chủng **142** bé gái tránh khỏi

...



* Tiên đoán được thực hiện dựa trên mô hình Markov.
Nghiên cứu cohorte suốt cuộc đời (85 tuổi) và lợi ích dự phòng bằng tiêm soát + tiêm ngừa - couverture vaccinale = 80 %
Đánh giá vaccin : hiệu quả = 100% trên HPV 6, 11, 16, 18 – Thời gian bảo vệ = suốt cuộc sống
Bergeron C. et al. Abstract P526-07, 24th IPV, Beijing 2007

33

DUNG NẠP

- Dung nạp trong thời gian ngắn và trung bình đáng khả quan (NP1)
- Tác dụng phụ thường gặp tại vùng tiêm (> 80%)
- Tác động toàn thân thoáng qua (> 50%)
 - Độ mạnh yếu
 - Không ảnh hưởng đến tiến trình chương trình tiêm phòng (99.8%)
- Không ảnh hưởng xấu đến mang thai (NP1)
- Nếu mang thai xảy ra trong thời gian tiêm chủng, đình chỉ việc tiêm và tiếp tục sau khi sinh (NP4)
- Được nghiên cứu đang thực hiện nhằm phát hiện tác động không mong muốn hiếm gặp và khẳng định độ an toàn của vaccin trong thời gian dài ở phụ nữ và những đứa bé của họ trong tương lai (phase IV).

34

THỜI GIAN BẢO VỆ

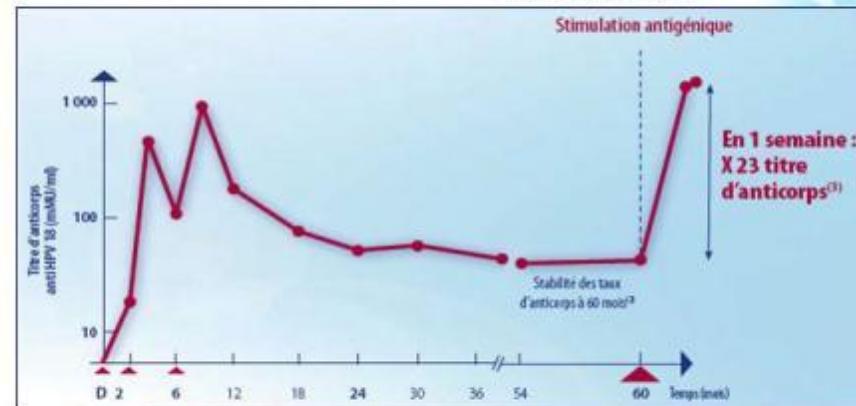
- Hiệu quả khẳng định 5 năm (NP1)
 - Trên phòng ngừa nhiễm kéo dài (95%)
 - Phòng ngừa dị sản CTC (100%) gây ra do HPV 16 và 18
- Hiệu quả vaccin sau 5 năm?
- Có cần thiết tiêm nhắc lại ?
- Đáp ứng nhớ đạt được sau tiêm ngừa tứ giá 5 năm sau mũi tiêm đầu tiên (NP2).

35

Gardasil® : thời gian bảo vệ kéo dài ?

> Nhớ miễn dịch được chứng minh
(Olsson SE et al. Vaccine 25 (2007); 4931-39)

Etude 007; Suivi des taux d'Ac anti-HPV sur 60 mois.
241 femmes de 16 à 23 ans



Nhưng mũi tiêm lặp lại có cần thiết ?

36

Tiêm chủng như thế nào ?

Bảo quản : + 2° C đến + 8° C

Tiêm bắp cơ Delta

Lịch tiêm :

T0 – T2 – T6 (tứ giá)

T0 – T1 – T6 (nhị giá)

Những trường hợp quên : 2 liều cần thực hiện trong 12 tháng

Liều thứ 3 quan trọng trong miễn dịch kéo dài

Các vaccin không thể thay đổi

37

Ai phải tiêm chủng ?

- Bé gái « chưa quan hệ »

38

Khuyến cáo Châu Âu

Nước	Bắt đầu	Đến
Đức	12-17	
Aó	9-26	
Bỉ	10-13	→ 15
Pháp	14	→ 23
Ý	12	
Luxembourg	11-12	→ 16
Thụy Sĩ	11-14	→ 19

39

Khuyến cáo ở Pháp Tháng 3 2007

Phụ nữ trẻ 14 tuổi

Độ tuổi : 15 – 23 ans

- Không quan hệ hoặc
- Trong năm đầu quan hệ tình dục hoặc hơn

Tăng cường tầm soát...

40

Khuyến cáo SKCD liên quan đến việc tiêm chủng vaccin ngừa HPV 16 et 18

14 tháng 2007

« Trung tâm khuyến cáo sức khỏe cộng đồng, trong tình hình kiến thức hiện tại, **khuyến cáo vaccin tử giả được ưa thích hơn** nhị giả trong chiến lược dự phòng bệnh tật và tử vong liên quan đến HPV vào ngày 9 tháng 3 năm 2007, vì lý do:

-Vaccin nhị giả không dự phòng được tổn thương gây ra bởi HPV týp 6 và 11 (cũng như trên mụn cóc sinh dục và CIN)

---Thiếu số liệu báo cáo về hiệu quả của vaccin nhị giả trên tổn thương tiền ung thư âm hộ grade 2 hoặc hơn (VIN2 hoặc hơn)

-----Hiệu quả chưa được công bố chính thức của vaccin nhị giả trên CIN 2 hoặc hơn liên quan đến gen týp 18

-Chưa có số liệu đầy đủ liên quan đến sự dung nạp lâu dài của chất thêm vào AS04

41

và NAM ?

- Thường vaccin cho bé gái và bé trai
- HPV vaccine cho bé gái 12 tuổi
 - \rightarrow ung thư = 62%
- HPV vaccine cho bé gái và bé trai
 - \rightarrow = 64% (+ 2%)
- Nhưng lợi ích của tử giả

Taira AV, Emerg Infect Dis 2004; 10: 1915-23



Vaccin Thuốc ... hơi đặc biệt

- **Hoạt động bảo vệ** : đối với những người «chưa quan hệ»
- **Lợi ích** cộng đồng : tầm cỡ sức khỏe cộng đồng cá nhân : chậm và chưa biết
- **Nguy cơ** cá nhân
- **Dung nạp** : cần có cấu hình tuyệt vời để được chấp nhận trong chiến lược tiêm chủng
- **Được chấp nhận**
 - Đối tượng được tiêm chủng
 - Ba mẹ của những đứa trẻ và tuổi vị thành niên⁴³

Những câu hỏi hay các vấn đề các bà mẹ thường được đặt ra?



Etude SAUVEGARDE

Dựa theo số liệu nhập viện và khám, các bệnh không thể tránh khỏi hoặc ngẫu nhiên phối hợp với tiêm chủng.

Trường hợp suyễn hoặc dị ứng	Bệnh Giảm miễn dịch*	Tần suất các ca được chẩn đoán sau tiêm placebo (trên 100 000 thanh niên và phụ nữ trẻ) trong thời gian quan sát		
		1 ngày	1 tuần	6 tuần
Số liệu 1 năm cho thấy, 80% thanh niên nhận liều tiêm Placebo (dd nước muối), gần 3 trên 100 000 trường hợp được đưa vào chăm sóc đặc biệt do lên cơn suyễn hay dị ứng trong 24 giờ sau tiêm.	Suyễn (U)	2,7	18,8	81,3
	Dị ứng (U)	1,5	10,6	45,8
	Đái tháo đường (U)	0,4	2,9	12,8
	Viêm ruột (U)	0,2	1	4,5
	Viêm tuyến giáp (H)	0,1	0,9	4
	Lupus hệ thống (H)	0,1	0,5	2
	Màng xơ cứng hoặc viêm dây thần kinh thị giác (H)	0	0,2	1

Tiền đoán nguy cơ biểu hiện các triệu chứng được liệt kê ở những bé gái và phụ nữ trẻ (9 – 18 tuổi) sau tiêm vaccin placebo (dd nước muối) theo phác đồ Gardasil® (0-1-6 tháng)
– dựa trên tần suất khám ở các đơn vị cấp cứu và nhập viện mà chưa tiêm ngừa.

U = khám tại các đơn vị cấp cứu H = nhập viện

Adapted from CA Siegrist, PID 2007

* Bệnh đặc trưng do mất chức năng hệ thống miễn dịch

TRIỂN VỌNG

- Vaccin đơn giá (HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 và 58)
- Liều duy nhất
- Đường niêm mạc: vị trí tiêm tự do

46

KẾT LUẬN 1

- Hy vọng rất lớn cho phụ nữ

47

KẾT LUẬN 2

- Tiêm chủng phòng chống tối đa 70% các trường hợp ung thư
- Hiệu quả chương trình tiêm chủng dịch chuyển theo thời gian
- Tầm soát phải được duy trì
- **Tiêm chủng và tầm soát: Hiệp đồng**

48