

Vaccination anti-HPV

Le point de vue du pédiatre

Pediatrician's perspective

M.A. Dommergues*

Les papillomavirus humains (HPV), virus sexuellement transmissibles, représentent l'agent causal des cancers cervicaux, de certains cancers ano-génitaux et ORL. Dans une étude récente, la présence de HPV à haut risque oncogène a été testée chez des patients atteints de cancer aux États-Unis. L'infection par le HPV était associée à 91 % des cancers cervicaux, 69 % des cancers vulvaires, 75 % des cancers vaginaux, 63 % des cancers péniens, 89 % des cancers anaux de l'homme (93 % chez la femme) et 72 % des cancers oropharyngés de l'homme (63 % chez la femme) [1]. En France, 5 à 10 % des cancers sont associés à une infection par un HPV, toutes localisations confondues.

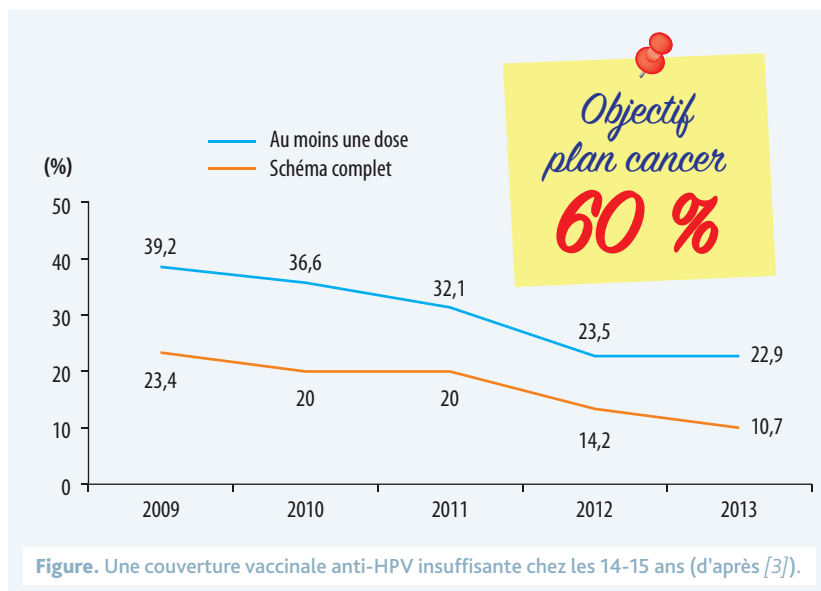
La vaccination anti-HPV a été intégrée au calendrier vaccinal français en 2007. Les recommandations vaccinales ont d'abord ciblé les jeunes filles de 14 ans et, en rattrapage, les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans, au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle. Depuis 2013, elle est désormais recommandée pour les jeunes

filles âgées de 11 à 14 ans et, en rattrapage, pour celles de 15 à 19 ans révolus (2). La prise en charge de ce vaccin au-delà de l'âge de 18 ans permet aux jeunes femmes dont les parents étaient opposés à cette vaccination de la réaliser. Chez les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination anti-HPV peut être proposée dès l'âge de 9 ans.

Une couverture vaccinale médiocre et en baisse

Sept ans après l'introduction de la vaccination anti-HPV, les couvertures vaccinales (CV) demeurent faibles, voire en recul (en 2013, la CV des filles de 14-15 ans ayant reçu un schéma complet en 3 doses était estimée à 10,7 % contre 23,4 % en 2009) [3], et le programme français de vaccination peine à atteindre ses objectifs (*figure*). Cette baisse tient en partie à des polémiques autour de la tolérance des vaccins, largement médiatisées.

* Service de pédiatrie, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.



Restaurer la confiance à l'égard des vaccins anti-HPV

La faible couverture vaccinale tient essentiellement à une défiance du grand public liée à la crainte d'effets indésirables, à la suite de la forte médiatisation d'événements indésirables (EI) imputés sans preuve aux vaccins anti-HPV. Le profil de tolérance des vaccins anti-HPV a été établi lors d'études cliniques ayant inclus plusieurs dizaines de milliers de sujets. Les EI les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection et des céphalées. Après la mise sur le marché, la surveillance des vaccins anti-HPV s'est poursuivie en population, sur des millions de personnes et permet aujourd'hui d'avoir un recul suffisant pour mettre en évidence d'éventuels signaux de pharmacovigilance, y compris pour des maladies très rares. Le bon profil de tolérance de

Points forts⁺

- » Le cancer du col de l'utérus est responsable de 1 000 décès par an en France.
- » Les 2 vaccins (bivalent et quadrivalent) commercialisés en France sont efficaces pour prévenir cette maladie.
- » L'efficacité vaccinale est d'autant plus importante que les filles sont vaccinées jeunes, avant le début de l'activité sexuelle.
- » La vaccination avant l'âge de 14 ans est plus immunogène et permet de pratiquer un schéma en 2 doses espacées de 6 mois.
- » La réduction de la circulation du virus grâce à une couverture vaccinale élevée permet une protection indirecte des sujets non vaccinés.
- » Les données actuelles de pharmacovigilance, 10 ans après la commercialisation des vaccins anti-HPV, ne mettent pas en évidence d'effet indésirable grave.

ces vaccins a été confirmé par l'Agence nationale de sécurité du médicament, par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments et par l'Organisation mondiale de la santé.

On pourrait supposer qu'un événement environnemental comme une vaccination pourrait être le facteur déclenchant la survenue d'une maladie auto-immune (MAI) chez des individus prédisposés génétiquement. De ce fait, lors de la mise en place des programmes de vaccination anti-HPV, plusieurs pays ont réalisé des études de cohortes permettant d'investiguer les liens éventuels entre la vaccination anti-HPV et le déclenchement de MAI. Les études actuellement publiées ne montrent pas d'augmentation du risque de survenue de plusieurs MAI après vaccination, une seule d'entre elles (réalisée en France, à partir des bases de données de l'Assurance maladie et portant sur plus de 2 millions de jeunes filles suivies pendant 3 ans) ayant trouvé un lien entre vaccination anti-HPV et syndrome de Guillain-Barré (1 ou 2 cas supplémentaires pour 100 000 personnes vaccinées), lien nécessitant d'être confirmé par d'autres études (4). Ces résultats sont concordants avec ceux d'études de cohortes réalisées en Suède, en Finlande et aux États-Unis, ayant montré l'absence de différence entre personnes vaccinées et non vaccinées en termes d'incidence de maladies neurologiques, d'accidents thromboemboliques et de 16 MAI. Une étude récente de la Kaiser Permanente en Californie confirme l'absence de lien entre vaccination anti-HPV et maladies démyélinisantes (5). Enfin, la vaccination généralisée des filles par le vaccin anti-HPV quadrivalent en milieu scolaire au Québec n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour syndrome de Guillain-Barré (6).

Les individus atteints de MAI sont souvent plus vulnérables aux infections à prévention vaccinale. Ainsi, le lupus majore le risque d'infection persistante par le HPV et de lésions cervicales. Il est donc important que ces patientes puissent bénéficier de cette vaccination sans risque. Une étude de cohorte a été menée en Suède pour définir l'incidence de nouvelles MAI après vaccination anti-HPV quadrivalente chez des jeunes filles et des femmes (nombre > 70 000)

suivies pour une MAI (49 MAI étudiées). Le taux de nouvelles MAI n'est pas augmenté par la vaccination, voire réduit: 15,8 (IC₉₅: 13,2-18,8) pour 1000 personnes par an dans la population vaccinée versus 22,1 (IC₉₅: 21,5-22,7) dans la population non vaccinée (7). Une revue récente sur la tolérance des vaccins anti-HPV, incluant le vaccin nonavalent, ne retrouve pas de lien entre ces vaccins et la survenue d'un syndrome douloureux régional complexe ou d'un syndrome de tachycardie posturale orthostatique (8). Il n'en reste pas moins que lorsqu'on vaccine des millions de personnes, des EI peuvent survenir spontanément dans la tranche d'âge concernée, en dehors de toute vaccination. Cependant, les coïncidences temporelles ne constituent pas un lien de causalité. Dans un communiqué de mars 2014, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale réaffirmait la balance bénéfique/risque favorable de ce vaccin et s'alarmait des préjudices potentiels causés par des polémiques fondées sur des observations isolées. La restauration de la confiance du grand public vis-à-vis d'un vaccin passe nécessairement par le médecin. Mais pour être convaincant, le médecin doit lui-même être convaincu. Pour ce faire, il est indispensable que celui-ci évalue la sécurité du vaccin à la seule lumière des publications scientifiques et des avis des autorités de santé compétentes.

“Désexualiser” la vaccination anti-HPV

Au-delà des controverses, la progression des taux de CV a probablement été limitée par 2 autres facteurs:

- la référence à l'activité sexuelle, mentionnée dans la recommandation initiale;
- seul vaccin réservé en France exclusivement aux filles.

La recommandation de 2013, en abaissant l'âge de la vaccination de 14 à 11 ans, permet de “désexualiser” la vaccination anti-HPV et de la positionner lors d'un rendez-vous vaccinal existant (rappel d'Tpolio-coqueluche). L'inclusion des garçons dans le programme pourrait permettre de parachever cette évolution vers une vaccination de routine, et favoriser une relance significative de la CV.

Mots-clés

Vaccin papillomavirus
Cancer du col de l'utérus
Tolérance vaccinale
Immunité de groupe
Couverture vaccinale

Highlights

- » In France, the cervical cancer causes about 1,000 deaths per year.
- » The 2 HPV vaccines (bivalent and quadrivalent) licensed in France are effective in preventing the disease.
- » Vaccine efficacy is particularly high if girls are vaccinated before the start of sexual activity.
- » Two doses schedule (6 months between the doses) of HPV vaccine before 14 years of age is non inferior to 3 doses schedule in terms of immunogenicity.
- » The reduction of the virus circulation with high vaccination coverage provides indirect protection of unvaccinated population.
- » Ten years after the introduction of HPV vaccines, all safety data converged on the same conclusion: no evidence of serious adverse effects with a favorable risk/benefit ratio.

Keywords

Papillomavirus vaccine
Cervical cancer
Vaccine safety
Herd immunity
Vaccination coverage

Faut-il vacciner les garçons ?

Les infections par le HPV sont des infections sexuellement transmissibles, les hommes et les femmes contribuant à cette transmission. Les maladies associées aux HPV à tropisme muqueux concernent particulièrement les femmes (cancer du col de l'utérus, cancers de la vulve et du vagin), mais d'autres cancers, notamment au niveau des voies aérodigestives supérieures (VADS) et de l'anus, ainsi que les verrues génitales et anales sont partagés par les 2 sexes.

Faire de la vaccination anti-HPV une vaccination de routine

L'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait de l'intégrer au calendrier vaccinal de tous les enfants dans le but de prévenir des cancers viro-induits survenant à long terme, comme c'est le cas pour l'hépatite B. Pour illustrer les potentiels bénéfiques d'une vaccination anti-HPV mixte, l'histoire de la vaccination contre la rubéole fournit un exemple instructif. Celle-ci était initialement réservée, dans les années 1970, aux filles de 12 à 13 ans avec un vaccin monovalent. Cependant, le contrôle des rubéoles congénitales n'a été atteint que secondairement, grâce à la CV élevée obtenue après implémentation d'une vaccination mixte (garçons et filles) des jeunes enfants, par le vaccin combiné rougeole, oreillons, rubéole (ROR) en 1986. La généralisation de la vaccination anti-HPV aux garçons pourrait améliorer son acceptabilité. De plus, elle permettrait de réduire la circulation des HPV.

Diminuer la circulation du virus

Lorsque le nombre de sujets vaccinés est important, la réduction de la circulation du virus permet une protection indirecte des sujets non vaccinés. On parle alors d'immunité de groupe. Des données australiennes d'impact de la vaccination anti-HPV en population sont en faveur de l'induction d'une immunité de groupe par le vaccin anti-HPV quadrivalent. En effet, dans ce pays, les filles de 12 à 13 ans ont été vaccinées en routine à l'école dès 2007, avec un rattrapage pour toutes les jeunes femmes de 13 à 26 ans. Une quasi-disparition des condylomes a pu être démontrée en 2011 chez les femmes mais aussi chez les hommes hétérosexuels de moins de 21 ans (9). Ces résultats sont liés à

une couverture vaccinale élevée dès 2008. De tels bénéfices ne peuvent être obtenus dans les pays où la couverture vaccinale des filles est basse (< 70%). Les résultats des modèles mathématiques montrent alors que l'extension de la vaccination aux garçons peut permettre d'obtenir une réduction supplémentaire du nombre de cancers du col de l'utérus (10).

Protéger spécifiquement les garçons

Que ce soit pour la prévention des cancers anaux, des VADS ou des verrues génitales, il apparaît intéressant de proposer la vaccination anti-HPV aux garçons, compte tenu des bénéfices directs attendus et de l'absence de programme de dépistage de ces maladies. La vaccination anti-HPV mixte est d'ores et déjà recommandée au Canada, et mise en œuvre avec succès aux États-Unis et en Australie. Les autorités de santé de ces pays ont estimé qu'un programme de vaccination anti-HPV mixte visant les 2 sexes (comme c'est la norme pour toute vaccination des enfants) devrait permettre d'atteindre des taux de couverture suffisants (y compris chez les filles) pour contrôler efficacement la maladie et atteindre les objectifs de santé publique.

En Europe, l'Autriche est le premier pays à avoir recommandé, en 2013, la vaccination anti-HPV mixte.

Un schéma vaccinal en 2 doses

L'excellente réponse immune à l'adolescence permet de passer d'un schéma en 3 doses à un schéma en 2 doses si la vaccination est instaurée avant l'âge de 13 ans révolus pour le quadrivalent et avant l'âge de 14 ans révolus pour le bivalent (*tableau*).

Cependant, si le délai entre les 2 doses est inférieur à 5 mois, il est recommandé de faire une troisième dose, quel que soit l'âge de début du schéma vaccinal. Quand un schéma vaccinal est interrompu, il n'est pas nécessaire de refaire un schéma complet. Il est possible d'administrer les doses manquantes au-delà de l'intervalle recommandé par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Vacciner tôt

Il est essentiel de vacciner avant l'exposition au risque. E. Herweijer a mesuré l'efficacité de la vaccination anti-HPV chez les femmes de 13 à 29 ans en Suède en fonction de l'âge lors de la vaccination. L'efficacité contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2 et plus) était de 75 % pour les

femmes vaccinées avant 17 ans, de 46 % pour celles vaccinées entre 17 et 19 ans, et de 22 % pour celles vaccinées à partir de 20 ans (11).

Rappeler l'efficacité de la vaccination anti-HPV





Les HPV 16 et 18 sont responsables d'environ 70 % des cancers cervicaux et d'une large proportion des autres cancers associés au HPV (12). Les vaccins anti-HPV de première génération (bivalent et quadrivalent) assurent une protection contre les types 16 et 18, le vaccin quadrivalent conférant également une protection contre les types 6 et 11, responsables d'environ 90 % des verrues génitales (12, 13).

S'il faut du temps avant de constater une baisse significative de l'incidence du cancer du col de l'utérus – celui-ci étant généralement diagnostiqué plus de 20 ans après l'infection par le HPV –, les données d'efficacité des vaccins anti-HPV en "vie réelle" (comportant des femmes n'ayant pas reçu un schéma complet ou déjà infectées lors de la vaccination) s'accumulent. Par exemple, l'impact de la vaccination anti-HPV avec le quadrivalent a été démontré dans les pays ayant une CV élevée, avec une réduction de la maladie liée au HPV, particulièrement chez les jeunes filles vaccinées avant l'exposition au virus (naïves) [14]. Des réductions de 90 % des infections à HPV 6, 11, 16 et 18, d'environ 85 % des anomalies histologiques cervicales de haut grade, de 45 % des lésions de bas grade et de 90 % des condylomes génitaux ont été rapportées (14).

Bientôt une protection encore plus large

Avec les vaccins actuels, il existe une protection croisée au-delà des HPV 6, 11, 16 et 18, entraînant une réduction des infections et/ou des lésions liées aux sérotypes 31, 33 et 45. Mais l'arrivée d'un vaccin anti-HPV nonavalent va permettre d'élargir encore la protection contre les cancers induits par l'infection

Tableau. Schéma vaccinal contre les infections par le papillomavirus humain (HPV).

Vaccin anti-HPV	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	19 ans
Quadrivalent 6, 11, 16, 18		0, 6 mois			0, 2, 6 mois
Bivalent 16, 18			0, 5-13 mois		 0, 1, 6 mois

La vaccination anti-HPV ne se substitue pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de prévention.

tion à HPV. Ce vaccin est dirigé contre les types 6, 11, 16, 18 et contre 5 génotypes oncogènes supplémentaires, associés au cancer cervical : 31, 33, 45, 52, 58 (13, 15). Cela devrait permettre d'augmenter le taux de cancers cervicaux prévenus par la vaccination de 70 à 90 % (15). Le vaccin anti-HPV nonavalent est déjà commercialisé aux États-Unis et au Royaume-Uni.

Conclusion

Les infections à HPV sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Cependant, la CV demeure faible en France. La principale raison est l'allégation d'El largement médiatisés. Aucune donnée de pharmacovigilance ne remet en doute à ce jour l'excellent rapport bénéfice/risque de cette vaccination. Les données provenant de pays ayant un programme de vaccination généralisée, en situation réelle, confirment l'efficacité vaccinale avec une réduction de la circulation des virus vaccinaux, la baisse de l'incidence des condylomes et des lésions cervicales de haut grade. Il est nécessaire de restaurer la confiance en délivrant une information scientifique de qualité avec un effort de communication auprès de la population concernée. L'inclusion des garçons dans le programme de vaccination anti-HPV est en discussion et l'arrivée d'un nouveau vaccin, contenant 9 génotypes, permettra d'élargir la protection contre les HPV à fort pouvoir oncogène. ■

M.A. Dommergues déclare avoir des liens d'intérêts avec Glaxo Smith Kline et Sanofi Pasteur MSD (activités ponctuelles de conseil, invitation en qualité d'intervenant ou d'auditeur lors de conférences et de congrès médicaux).

Références bibliographiques

1. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv086.
2. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *BEH*, 19 avril 2013 n°14-15:131-58. www.invs.sante.fr/beh/
3. Gaudelus J, Cohen R, Martinot A, et al. La vaccination HPV est-elle en panne ? *Med Mal Infect* 2014;44(7):289-91.
4. ANSM-Assurance maladie. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. Disponible sur : ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-ras-surante-Point-d-information

5. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014;71(12):1506-13.
6. Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V et al. No increase in Guillain-Barre syndrome hospitalisations after HPV vaccine program implementation: an administrative database analysis in Québec, Canada. *Eurogin* 2016 : abstr. P11-05.

7. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K et al. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med* 2016. [Epub ahead of print]

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la p. 23)

8. European Medicines Agency. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. London: European Medicines Agency; 2016.
9. Ali H, Donovan B, Wand H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
10. Brisson M, Van de Velde N, Franco EL et al. Incremental Impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis* 2011;204(3):372-6.
11. Herweijer E, Sundström K, Ploner A et al. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer* 2016;138(12):2867-74.
12. McCormack PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs* 2014;74(11):1253-83.
13. Brown MJ, Seitz H, Towne V et al. Development of neutralizing monoclonal antibodies for oncogenic human papillomavirus types 31, 33, 45, 52, and 58. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21(4):587-93.
14. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):519-27.
15. Jaura EA, Ault KA, Bosch FX et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):1997-2008.