

## LE DOSSIER

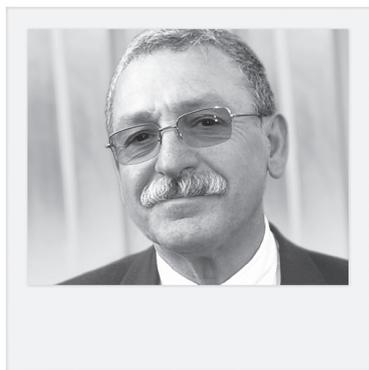
## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

# La vaccination contre le papillomavirus

**RÉSUMÉ :** Deux vaccins contre le papillomavirus sont disponibles en France, dirigés contre les papillomavirus oncogènes 16 et 18, responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus. Un des vaccins cible également les génotypes 6 et 11, responsables des condylomes. En France, la vaccination contre les papillomavirus est recommandée chez les filles de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus. Pour les filles qui initient leur vaccination entre 11 et 13 ou 14 ans (selon le vaccin), le schéma vaccinal recommandé comporte deux doses espacées de 6 mois.

Alors que des polémiques itératives ont gravement affecté la confiance du public et des médecins vis-à-vis de cette vaccination, les premières données – 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. Plusieurs études démentent par ailleurs la responsabilité des vaccins vis-à-vis de l'induction de maladies auto-immunes dont la sclérose en plaques.

La vaccination des garçons est en discussion, et l'arrivée d'un nouveau vaccin (contenant 9 génotypes) pourrait remettre en cause les stratégies actuelles.



## → D. FLORET

Professeur Émérite – Université  
Claude-Bernard Lyon 1,  
VILLEURBANNE.

**L**es papillomavirus [1], dont il existe plus de 120 génotypes, peuvent infecter l'homme par voie muqueuse mais aussi cutanée. Parmi eux, une quarantaine présentent un tropisme génital prédominant. Certains ont un fort pouvoir oncogène, essentiellement les génotypes 16 et 18, mais également les génotypes 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Parmi les génotypes à faible pouvoir oncogène, les génotypes 6 et 11 sont responsables de la quasi-totalité des condylomes.

Plus de 70 % des adultes font au moins une infection à HPV dans leur vie et, dans 60 % des cas, cette infection survient dans les 5 ans suivant le début de l'activité sexuelle.

La physiopathologie de l'infection génitale féminine est la mieux connue : l'HPV infecte les cellules épithéliales

du col de l'utérus qui seront capables de l'éliminer dans plus de 80 % des cas, après une durée de portage de 15 mois en moyenne. La persistance du virus dans la cellule aboutit à la création, en stades croissants, de lésions préneoplasiques ou CIN, les lésions de haut grade (CIN 2 et 3) précédant le cancer. En moyenne, 15 à 25 ans s'écoulent entre l'infection initiale et le cancer.

Le cancer du col de l'utérus est l'affection la plus fréquemment liée à l'infection HPV, 73 % d'entre eux étant liés aux génotypes 16 et 18. En France, il s'agit du 12<sup>e</sup> cancer féminin dont la fréquence a baissé grâce au dépistage, mais qui représente plus de 2 800 cas annuels et près de 1 000 décès. Outre le cancer du col de l'utérus, les HPV sont également responsables de cancers de la vulve et du vagin, ainsi que de plus de 80 % des cancers du canal anal, et ce dans

les deux sexes [2]. Dans les deux sexes également mais surtout chez l'homme, les HPV oncogènes sont responsables de près de 20 % des cancers oropharyngés dont la part de ceux liés à l'HPV semble croissante. HPV est également associé à près de 50 % des rares cancers du pénis. Pour ces localisations, la part des génotypes 16 et 18 varie entre 74 % (pénis) et 94 % (anus) [2].

### Les vaccins contre le papillomavirus

Deux vaccins inactivés contre le papillomavirus sont actuellement commercialisés :

>>> **Le vaccin Gardasil®** est préparé à partir des protéines L1 de la capside, présentées sous forme de pseudo-particules virales recombinantes. Il contient un adjuvant aluminique. Ce vaccin quadrivalent est dirigé contre les génotypes 16 et 18 et les génotypes 6 et 11 qui sont responsables d'environ 70 % des condylomes. Il est indiqué à partir de l'âge de 9 ans pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), les lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes, ainsi que pour la prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques. Le schéma vaccinal comporte trois doses administrées à M0, M2 et M6. Depuis 2014, cette vaccination peut être effectuée en deux doses espacées de 6 mois pour les filles ayant initié leur vaccination entre 9 et 14 ans.

>>> **Le vaccin Cervarix®** est préparé à partir des protéines L1 sous la forme de pseudo-particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant. Il est adsorbé sur hydroxyde d'aluminium avec un adjuvant lipidique, l'AS04, et ne cible que les génotypes 16 et 18. Il est indiqué à partir

de l'âge de 9 ans pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes d'HPV. Le schéma vaccinal comporte trois doses administrées à M0, M1 et M6. Cette vaccination peut également être effectuée en deux doses espacées de 6 mois pour les filles ayant initié leur vaccination entre 9 et 13 ans.

Ces deux vaccins ont fait l'objet d'essais cliniques à large échelle dans lesquels l'efficacité a été appréciée vis-à-vis de la prévention des lésions précancéreuses génitales de haut grade et, pour Cervarix®, vis-à-vis de l'infection persistante. Dans les populations "per protocole", l'efficacité vaccinale vis-à-vis des génotypes contenus dans le vaccin dépasse les 90 %. Dans les populations en intention de traiter (proches de la vie réelle), comportant des femmes n'ayant pas reçu les trois doses de vaccin ou déjà infectées à l'inclusion, l'efficacité est moindre, comprise entre 50 et 85 % selon les vaccins et les cibles considérées.

Enfin, un vaccin nonavalent, ajoutant aux 4 génotypes du vaccin quadrivalent – les génotypes oncogènes 31, 33, 45, 52 et 58 – a récemment obtenu une AMM, et devrait être prochainement disponible. Dans les essais cliniques, ce vaccin a montré une efficacité de 96,7 % (IC 95 % 80,9; 99,8) vis-à-vis de la prévention des lésions cervicales, vulvaires et vaginales liées aux 5 génotypes additionnels de Gardasil® [3].

### Les recommandations françaises

La vaccination contre les papillomavirus chez les filles a été introduite en 2007 pour le vaccin Gardasil® alors seul disponible [4]. En 2010, le vaccin divalent Cervarix® était reconnu équivalent pour ce qui est de la prévention des lésions précancéreuses du col de

l'utérus [5]. D'emblée, la vaccination a été présentée comme une stratégie complémentaire au dépistage, les vaccins ne couvrant que 70 % des HPV oncogènes, avec une demande forte de généralisation du dépistage organisé sur tout le territoire. Afin de vacciner les filles avant le début de l'activité sexuelle, l'âge de 14 ans a été retenu avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans, au plus tard dans l'année suivant les premiers rapports sexuels. En 2012, devant les difficultés à vacciner les filles à 14 ans, l'âge de la vaccination a été élargi à 11-14 ans, permettant une coadministration possible avec le rappel diphtérie-tétanos-polio-coqueluche de 11-13 ans. Le rattrapage a été limité à 19 ans révolus, sans référence à l'ancienneté de l'activité sexuelle [6]. Depuis 2014, le schéma vaccinal à deux doses espacées de 6 mois a été introduit au calendrier vaccinal [7] pour les vaccinations initiées entre 11 et 13 ou 14 ans selon le vaccin.

### Les premières données d'efficacité sur le terrain

L'absence de démonstration de l'efficacité de la vaccination pour la prévention du cancer est un des thèmes de polémique de la part des opposants à la vaccination. Du fait du délai entre l'infection et le cancer, il faudra en effet attendre quelques années avant de le démontrer. Toutefois, des données récentes en provenance de pays dotés d'une bonne couverture vaccinale apportent des éléments convergents en faveur d'une efficacité des vaccins en situation réelle. Une méta-analyse montre que, dans les pays qui ont atteint une couverture vaccinale dépassant 50 %, la prévalence des virus HPV 16 et 18 a été réduite de 68 % chez les filles de 13 à 19 ans, cette réduction n'étant que de 50 % chez les filles de moins de 20 ans lorsque la couverture vaccinale est inférieure à ce seuil [8].

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

La vaccination prévient les condylomes [8, 9] et surtout les lésions cervicales de haut grade [10-13]. Certaines études et la méta-analyse [8] suggèrent que la vaccination procure une immunité de groupe, et que la vaccination des filles notamment (avec une couverture vaccinale dépassant 80 % en Australie) protège les hommes hétérosexuels des condylomes [9].

### La problématique de la sécurité des vaccins : liens avec les maladies auto-immunes

La sécurité des vaccins HPV a fait l'objet d'une récente mise au point par le groupe de sécurité vaccinale de l'OMS [14]. Dans le monde, plus de 175 M de doses vendues alors que 26 675 effets adverses ont été notifiés dont 113 cas de SEP. Des études de cohorte réalisées en Suède, Finlande, États-Unis ont montré l'absence de différence entre vaccinées et non vaccinées en matière d'incidence de maladies neurologiques, d'accidents thromboemboliques et de 16 maladies auto-immunes dont la SEP. Une étude de cohorte récente de la Kaiser Permanente en Californie confirme l'absence de lien entre vaccination HPV et maladies démyélinisantes [15].

En France\*, depuis 2006, plus de 5,5 M doses de Gardasil® ont été vendues : 503 effets adverses "graves" ont été déclarés, 127 cas de maladies auto-immunes dont 17 cas de SEP. Une étude cas-témoin a comparé 211 cas de maladies auto-immunes à 875 témoins : le risque relatif chez les vaccinées (vaccin quadrivalent) était de 0,9 (0,5-1,5) pour toute maladie auto-immune, de 1 (0,4-2,6) pour le purpura thrombopénique idiopathique, de 0,3 (0,1-0,9)

pour la sclérose en plaque, de 0,8 (0,3-2,4) pour les connectivites et de 1,2 (0,4-3,6) pour le diabète de type 1 [16].

Enfin, une étude pharmacoépidémiologique récente, conduite par l'ANSM et l'Assurance Maladie sur une cohorte de plus de 2 millions de jeunes filles, confirme l'absence de lien entre la vaccination et maladies auto-immunes, notamment sclérose en plaques, avec cependant une augmentation légère du risque de syndrome de Guillain-Barré [17]

### Les perspectives

Les polémiques répétées relatives à cette vaccination en France ont fortement entamé la confiance du public, entraînant une chute de la couverture vaccinale : fin 2013, seules 18 % des filles de 15 ans avaient initié la vaccination [18]. Il est en outre probable que cette vaccination ne profite pas actuellement à la population qui en aurait le plus besoin, celle qui échappera au dépistage.

Cette situation a amené le Haut Conseil de la santé publique à demander qu'une offre de vaccination puisse être proposée à l'école, l'âge de la vaccination pouvant, dans ce contexte, être abaissé à 9 ans.

L'arrivée du nouveau vaccin pourrait remettre en question la stratégie globale de prévention du cancer du col de l'utérus, dans la mesure où ce vaccin va couvrir la quasi-totalité des HPV oncogènes.

Par ailleurs, un nombre limité de pays a mis en place une vaccination des garçons. Logique au plan épidémiologique, cette vaccination pose un

problème d'acceptabilité et un problème économique, d'autant qu'une couverture vaccinale élevée des filles est susceptible de protéger indirectement les garçons. Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes présentent un risque majoré de cancer du canal anal, et représentent certainement une population prioritaire à vacciner. Mais comment le faire avant le début de l'activité sexuelle ?

La prévention des cancers de la sphère ORL représente à l'évidence une raison supplémentaire de vacciner les garçons, mais comment démontrer l'effet préventif de cette vaccination ?

Le dossier de la vaccination contre le papillomavirus est loin d'être clos.

### Bibliographie

1. PEIGUE-LAFEUILLE H, FLORET D. Mise au point sur les recommandations françaises de la vaccination contre les infections à papillomavirus. *Journal des Anti-infectieux*, 2012; 14:12-49.
2. ARBYN M, DE SANJOSÉ S, SARAIYA M *et al.* Eurogin 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*, 2012;131:1969-1982.
3. JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE *et al.* A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*, 2015;372:711-723.
4. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la vaccination contre les HPV 6, 11, 16 et 18 (séance du 9 mars 2007). file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/a\_mt\_090307\_papillomavirus.pdf
5. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à HPV des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans (17 décembre 2010). file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspa20101217\_ppmvjf1423.pdf
6. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les papillomavirus humain des jeunes filles. 28 septembre 2012. file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspa20120928\_agevaccpapilljeunesfilles.pdf

\* (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Gardasil-actualisation-des-donnees-de-securite-sur-le-vaccin-contre-les-papillomavirus-humains-Point-d-information>)

7. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_2015.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf)
8. DROLET M, BÉNARD E, BOILY MC *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:565-580.
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. *Br Med J*, 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032
10. BROTHERTON JM, FRIDMAN M, MAY CL *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, 2011;377:2085-2092.
11. GERTIG DM, BROTHERTON JM, BUDD AC *et al.* Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227
12. CROWE E, PANDEYA N, BROTHERTON JM *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*, 2014;348:g1458. doi: 10.1136/bmj.g1458
13. BALDUR-KELSKOV B, DEHLENDORF C, JUNGE J *et al.* Incidence in cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*, 2014;25:915-922.
14. OMS. Comité consultatif mondial de sécurité vaccinale. 14 février 2014. <http://www.who.int/wer/2014/wer8907.pdf?ua=1>
15. 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; doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
16. GRIMALDI-BENSOUDA L, GUILLEMOT D, GODEAU B *et al.* Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*, 2014;275:398-408.
17. ANSM- Assurance Maladie. Vaccins anti-HPV et risqué de maladie auto-immune. Étude pharmaco-épidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. Accessible sur : [file:///C:/Users/User/Downloads/Ansm\\_Gardasil-Hpv2\\_Rapport\\_Septembre-2015.pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf)
18. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre les papillomavirus humains. Rapport 10 juillet 2014. [file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspr20140710\\_vachpv-donneesactualisees%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspr20140710_vachpv-donneesactualisees%20(1).pdf)

L'auteur est président du Comité technique des vaccinations. Sa déclaration publique d'intérêts peut être consultée sur [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)