

## Revue générale

# Vaccination dirigée contre les HPV : mise au point

**RÉSUMÉ :** Les papillomavirus humains du genre alpha ( $\alpha$ -HPV) oncogènes sont impliqués dans les cancers anogénitaux et ORL avec une fréquence variable selon les sites anatomiques : 99,9 % des cancers du col de l'utérus, 90 % des cancers de l'anus, 50 % des cancers du pénis, 30 % des cancers de l'oropharynx et 40 % des cancers de la vulve.

En France, deux vaccins sont disponibles : un vaccin nonavalent (Gardasil 9) et un bivalent (Cervarix), avec une recommandation claire pour l'utilisation du vaccin nonavalent en raison de sa couverture plus large. L'âge idéal pour vacciner se situe entre 11 et 14 ans, pour les filles comme pour les garçons, mais en l'absence de vaccination, l'adolescent peut tout de même bénéficier de ce vaccin jusqu'à l'âge de 19 ans. Un rattrapage vaccinal est aussi prévu pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans, bien que la communauté médicale plaide pour une généralisation de cette extension d'âge à toute la population sans distinction de sexe ni d'orientation sexuelle.



**F. BRUNET-POSSENTI**

Service de Dermatologie,  
Coordinatrice de la Task Force HPV,  
Hôpital Bichat APHP Université Paris Cité,  
unité Inserm IAME, PARIS.

Les HPV, pour lesquels une vaccination existe, appartiennent au genre  $\alpha$ . Il faut noter que la classification actuelle des  $\alpha$ -HPV se fait selon leur niveau de risque oncogène [1] (**tableau I**).

Les  $\alpha$ -HPV oncogènes sont responsables de tous les cancers du col de l'utérus et de certains cancers anogénitaux et ORL. Les  $\alpha$ -HPV non oncogènes sont responsables des condylomes anogénitaux et des papillomes ORL (HPV 6 et 11 dans 90 % des cas). Parmi les  $\alpha$ -HPV oncogènes, on observe en Europe que cinq

types sont responsables de plus de 90 % des cancers cervicaux avec, par ordre décroissant de fréquence : HPV 16, 18, 33, 45 et 31 [2].

On compte actuellement en France environ 6 000 nouveaux cas de cancers muqueux induits par les HPV, dont près de 3 000 cas de cancers du col à l'origine de plus de 1 000 décès ainsi que 1 500 cancers de la sphère ORL et 1 500 de l'anus (**fig. 1**). À noter également les centaines de milliers de cas de condylomes qui, certes, n'ont pas de risque létal mais qui impactent fortement la qualité de vie des

Niveau de risque oncogène	Types d'HPV alpha
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque	68
Risque intermédiaire	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97
Bas risque	6, 11

**Tableau I :** Classification des HPV selon leur potentiel oncogène d'après l'Agence internationale de Recherche sur le Cancer (IARC). En violet : les types couverts par le vaccin nonavalent (Gardasil 9).

## Revue générale

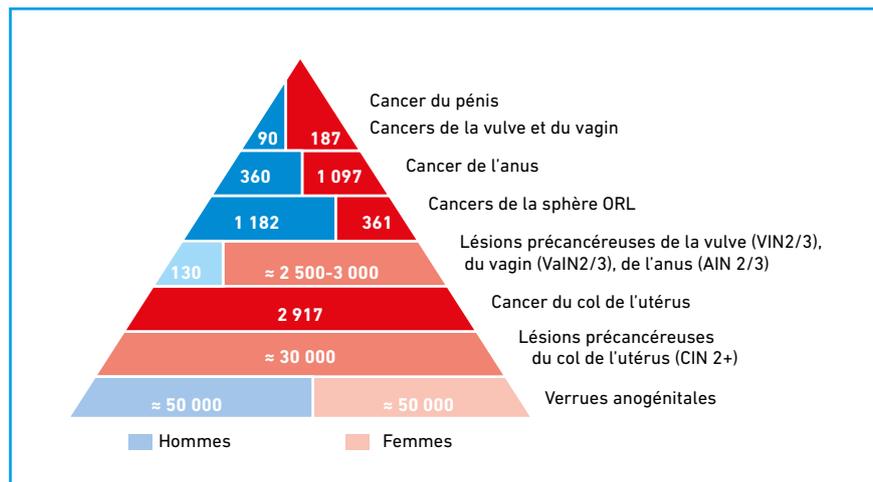


Fig. 1 : Fardeau des maladies induites par les HPV en France (référence = HAS, commission de la transparence, 19 février 2020).

patients et représentent un coût financier très important pour la société.

Les pathologies induites par HPV constituent donc un enjeu majeur de santé publique, raison pour laquelle des vaccins spécifiquement dirigés contre certains  $\alpha$ -HPV ont été élaborés. Durant la dernière décennie, de multiples campagnes de communication de grande ampleur et fort coûteuses ont été mises en place pour encourager la vaccination anti-HPV. Pourtant, la couverture vaccinale en France reste, à ce jour, totalement insuffisante et à la traîne en comparaison d'autres pays européens comme la Suède (couverture vaccinale de 80 %). Quand on sait que la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 fixe un objectif de couverture vaccinale de 80 % à l'horizon 2030... le chantier s'annonce titanesque !

On note également des hétérogénéités territoriales. Par exemple, en Île-de-France, la couverture vaccinale en 2022 était de 33,6 % pour deux doses chez les filles de 16 ans et de 11,4 % pour une dose chez les garçons de 15 ans, alors qu'en Bretagne on observait en 2023, que 73 % des filles et 59 % des garçons âgés de 12 ans avaient reçu une dose ou plus (sources : ARS Île-de-France et ARS Bretagne).

Les freins à cette vaccination sont multiples et varient selon les régions [3], mais on retrouve souvent une crainte de la part des parents (et parfois même des médecins, mal renseignés) vis-à-vis du risque d'effets secondaires. Il existe aussi un important décalage temporel entre l'infection qu'on souhaite empêcher, qui est la plus fréquente des IST, et l'âge de la personne à vacciner qui est le plus souvent mineure [4]. Cela peut créer des crispations chez les parents qui n'ont pas envie de penser à la vie sexuelle actuelle ou future de leur progéniture et/ou qui pensent que leurs enfants auront peu de partenaires et qu'il ne sert donc à rien de les vacciner... Une discussion calme permet le plus souvent d'expliquer aux parents les enjeux mais parfois cela prend du temps et le médecin abandonne, de guerre lasse. Cette situation est d'autant plus regrettable qu'on constate que les enfants/adolescents qui se font le moins vacciner appartiennent aux populations qui ont le moins de suivi médical par la suite et ont donc un moindre accès au dépistage et aux traitements précoces en cas de lésions, c'est donc une double peine pour eux.

Ainsi, il est important de régulièrement rappeler aux professionnels de santé les recommandations relatives à cette vaccination ainsi que

son actualité pour encourager cette vaccination. Et parmi les nombreux professionnels de santé impliqués, le dermatologue a un rôle majeur à jouer dans cette prévention !

### Quel vaccin prescrire ?

En France, on dispose actuellement de deux vaccins :

- un vaccin bivalent (dirigé contre les types 16 et 18) : le Cervarix (GSK) ;
- un vaccin nonavalent (dirigé contre les types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) : le Gardasil 9 (MSD).

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande que toute nouvelle vaccination soit initiée avec le vaccin **nonavalent** car ce vaccin permet une protection plus élargie à la fois dirigée contre sept types oncogènes mais aussi contre deux types de bas risque, HPV 6 et 11.

Les sept types oncogènes ont été sélectionnés dans le design du vaccin car ils sont présents dans 90 % des cancers du col de l'utérus. Concernant les types non oncogènes, HPV 6 et 11, ils sont présents dans 90 % des condylomes anogénitaux.

### À qui proposer ce vaccin en population générale ? Et à quel âge ?

La mauvaise couverture vaccinale HPV s'explique en partie par l'historique "brouillon" de l'indication de ce vaccin qui a varié au fil du temps selon le sexe et l'orientation sexuelle, induisant ainsi beaucoup de confusion chez les prescripteurs.

Désormais, les choses sont un peu plus claires : il y a une recommandation très claire à la vaccination chez les filles comme chez les garçons sans autre considération que l'âge, de 11 à 19 ans. Ce qui change, selon l'âge, c'est le nombre de doses à prescrire.

### 1. De 11 à 14 ans : filles et garçons, deux doses

Jusqu'en 2020, il n'y avait pas d'indication vaccinale pour les garçons, ce qui était une aberration étant donné que les garçons, eux aussi, développent des cancers induits par HPV ainsi que des condylomes et constituent, comme les filles, des réservoirs pour ces virus.

Cette anomalie a été corrigée et désormais la vaccination anti-HPV par nonavalent est indiquée pour toutes les filles et les garçons âgés de 11 à 14 ans. L'immunogénicité du vaccin dans cette tranche d'âge est optimale, raison pour laquelle deux doses sont suffisantes espacées de 5 à 13 mois (**schéma classique: M0, M6**).

### 2. De 14 à 19 ans : filles et garçons, trois doses

Pour les enfants qui n'auraient pas été vaccinés avant l'âge de 14 ans, l'indication vaccinale demeure tout aussi forte. Pour prendre en compte la légère baisse d'immunogénicité au-delà de 14 ans on passe à un schéma en trois doses (**M0, M2, M6**).

### 3. Extension vaccinale sélective de 19 à 26 ans : uniquement pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), trois doses

L'extension vaccinale dans cette population a été décidée sur la base d'un risque accru de condylomes et de cancer de l'anus. Avec un schéma en trois doses (**M0, M2, M6**).

#### Et si la vie sexuelle a déjà commencé ?

Peu importe, il est toujours indiqué de vacciner ! Le fait d'avoir déjà eu des premiers rapports, quels qu'ils soient, n'impacte absolument pas l'indication chez les adolescents. En effet, même si l'adolescent(e) a été en contact avec

certains types d'HPV, il reste tous les autres qu'il/elle rencontrera au cours de sa vie, donc il est encore temps de les protéger.

#### Et pourquoi pas dès 9 ans ?

Les données actuelles relatives à la vaccination dès l'âge de 9 ans sont tout à fait rassurantes mais le choix a été fait de donner l'AMM à partir de 11 ans en population générale.

Il faut signaler que, pour les enfants candidats à une greffe, l'âge autorisé pour débiter la vaccination est abaissé à 9 ans.

#### Est-ce qu'il faut vacciner les patients immunodéprimés ?

Oui absolument ! Et avec une définition large pour "immunodéprimés". C'est-à-dire les patients séropositifs pour le VIH, les patients greffés, mais aussi les patients avec traitement immunomodulateur (biothérapies notamment) et immunosuppresseur.

En effet, ces patients ont en commun de présenter une clairance des HPV qui est diminuée. Ils ont donc un risque majoré de développer des cancers induits par HPV ainsi que des condylomes profus et/ou récidivants. Par ailleurs, il n'y a pas de contre-indication dans cette population et ce, quelle que soit la cause de l'immunodépression.

Le seul risque serait une efficacité éventuellement réduite pour certains patients sévèrement immunodéprimés du fait d'une production insuffisante d'anticorps mais cela n'a pas été démontré.

#### 1. Combien de doses ?

Il est recommandé d'administrer trois doses (**M0, M2, M6**). Lorsque cela est possible, on initie cette vaccination avant l'introduction du traitement immunosuppresseur (au moins 1 mois

avant) mais si cela n'est pas possible on vaccine quand même, et on en profite pour refaire le listing de tous les patients immunodéprimés qui pourraient bénéficier de cette vaccination.

#### 2. À quel âge ?

Les limites d'âge pour le remboursement sont exactement les mêmes qu'en population générale [4] 5. La limite d'âge de 19 ans est très problématique car les traitements immunosuppresseurs sont souvent introduits chez le jeune adulte, et il n'y a actuellement pas de possibilité de "rattraper" ces patients immunodéprimés qui n'auraient pas été vaccinés dans leur enfance/adolescence. Il est donc légitime de proposer cette vaccination après l'âge de 19 ans mais en informant le patient que ce vaccin ne sera pas remboursé.

#### Cette vaccination présente-t-elle des risques pour les patients avec une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (MAI) ?

Non ! Ces maladies ne représentent en aucun cas une contre-indication à la vaccination [6]. Si des cas de *flare* ont été rapportés par le passé, l'analyse fine, et sur un gros effectif de patients, montre que ces épisodes étaient plutôt dus au hasard, voire à la saisonnalité.

L'exemple de la SEP est assez emblématique des hésitations et, désormais, il existe des recommandations très claires établies par la Société francophone de Sclérose en plaques sur la vaccination chez les jeunes filles atteintes de SEP, avec les mêmes modalités qu'en population générale.

Il est particulièrement important de vacciner les patients avec maladies auto-immunes car leur risque de développer des lésions induites par HPV est plus élevé, non seulement du fait des traitements immunomodulateurs/suppresseurs mais en plus, pour certaines MAI, il

## Revue générale

### POINTS FORTS

- La vaccination anti-HPV avec le vaccin nonavalent est une chance pour les patients : elle permet de diminuer de plus de 95 % le risque de survenue des cancers induits par HPV ainsi que les condylomes anogénitaux.
- La vaccination concerne tous les garçons et les filles : deux doses de 11 à 14 ans et trois doses de 14 à 19 ans.
- L'immunodépression et les maladies auto-inflammatoires ne sont pas des contre-indications à la vaccination anti-HPV.
- Le dermatologue (qui est aussi vénérologue) a un rôle majeur à jouer dans cette vaccination.

semble y avoir un risque intrinsèquement plus élevé du fait du terrain inflammatoire du patient. C'est, par exemple, le cas pour les patientes lupiques [7].

#### Est-ce que la vaccination remplace le dépistage du cancer du col ?

Non ! Comme vu précédemment, la vaccination ne protège pas contre tous les types d'HPV oncogènes. Il est donc indispensable de rappeler aux parents et aux jeunes filles que le dépistage du cancer du col reste nécessaire à partir de l'âge de 25 ans [8].

#### Donc aucune contre-indication ?

Non, en dehors des précautions communes à tous les vaccins administrés en intramusculaire chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tous troubles de la coagulation. Et, bien sûr, les très rares allergies.

#### Et les effets secondaires ?

Le cas récent d'un collégien décédé des suites d'une chute compliquant un malaise vagal survenu au décours

d'une vaccination par nonavalent a fait resurgir d'anciennes craintes concernant ce vaccin. Pourtant, après plus d'une décennie d'utilisation de ces vaccins et plus de 29 millions de doses administrées rien qu'aux États-Unis, les données post AMM sont très claires : le profil de tolérance est strictement superposable aux autres vaccins à protéine, à savoir de possibles réactions locales et de la fièvre [9]. Une réaction type malaise vagal peut s'observer, en particulier chez les adolescents, donc il est désormais obligatoire d'appliquer une surveillance de 15 minutes après la vaccination. Les personnes vaccinées doivent rester allongées (sur des tapis de sol ou couvertures) ou assises par terre, adossées à un mur dans un espace dégagé. À noter que cette vaccination peut être faite en pharmacie pour dégager du temps médical.

#### Je suis dermatologue, ce n'est pas mon job de vacciner...

Il est certain que les dermatologues sont très sollicités ; eh oui, la vaccination prend un peu de temps à expliquer. Mais nous sommes aussi tous des vénérologues donc la prévention des IST fait partie de notre fiche de poste ! Nous avons des connaissances livresques extensives sur les manifestations cli-

niques des infections par HPV, sur la façon de les traiter mais quand il s'agit de prévention nous n'avons pas toujours été au rendez-vous... C'est d'autant plus regrettable que **nous prenons en charge l'ensemble de la population cible** de ce vaccin, à savoir les enfants qui consultent pour verrues, eczéma, les adolescents acnéiques, les jeunes adultes avec condylomes... Les occasions d'aborder le sujet de la vaccination sont très nombreuses !

Par ailleurs, pour économiser notre temps médical, il est important de rappeler que le dermatologue peut se "contenter" d'expliquer et de prescrire le vaccin puis indiquer au patient que l'acte de vaccination pour les deux ou trois injections aura lieu en pharmacie car c'est désormais possible et encouragé. Ensuite, c'est au patient de s'organiser avec son pharmacien (qui sera rémunéré pour cet acte).

#### Quelles perspectives ?

##### 1. Vers une extension de l'indication vaccinale ?

La limite d'âge pour le remboursement du vaccin, fixée à 19 ans pour les filles vs 26 ans pour les hommes HSH, est très contestée au sein de la communauté médicale et ce pour plusieurs raisons : cela limite la protection de la population dans son ensemble, crée une injustice d'accès entre hommes et femmes à ce vaccin et induit également une certaine stigmatisation des jeunes adultes HSH.

Ainsi, l'Académie nationale de médecine recommandait en 2024 d'étendre et d'encourager la vaccination contre le papillomavirus (HPV) en population générale jusqu'à 26 ans [10]. La HAS a prévu d'étudier cette proposition cette année ; on peut donc espérer à (court) terme obtenir le remboursement de cette vaccination pour toutes les filles et tous les garçons jusqu'à 26 ans.

## 2. Schéma one dose ?

À la suite de la publication récente d'études mettant en évidence des taux d'anticorps satisfaisants après une seule dose de vaccin anti-HPV [11], l'OMS recommande désormais indifféremment deux schémas vaccinaux avant 20 ans, l'un en dose unique et l'autre en deux doses [12]. Ces recommandations étaient attendues pour les pays en développement car elles encouragent la vaccination d'un plus grand nombre d'enfants/jeunes adultes. Cependant, il faut souligner que le recul est moins long que pour le schéma classique et qu'on ne dispose pas d'étude randomisée comparant ces deux schémas.

Ces recommandations n'ont donc pas encore été retenues en France car il n'y a pas de difficultés d'accès à ce vaccin dans notre pays. Il semble donc raisonnable d'avoir plus de recul et peut-être une meilleure couverture vaccinale globale avant d'alléger nos schémas.

Il faut noter que l'Australie a choisi d'adopter le schéma dose unique mais ce pays bénéficie déjà d'une couverture vaccinale proche de 85%, donc le raisonnement n'est pas exactement le même.

## BIBLIOGRAPHIE

1. IARC. Human Papillomaviruses. Accessed July 10, 2023. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Human-Papillomaviruses-2007>
2. DE SANJOSE S, QUINT WG, ALEMANY L *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010; 11:1048-1056.
3. KARAFILLAKIS E, SIMAS C, JARRETT C *et al.* HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. *Hum Vaccines Immunother*, 2019;15: 1615-1627.
4. TRON A, SCHLEGEL V, GILBERG S *et al.* Obstacles et facilitateurs du vaccin contre le papillomavirus: une étude qualitative auprès de 26 médecins généralistes français. *Infect Dis Now*, 2021;51:S24.
5. HCSP. *Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9*. Haut Conseil de la Santé Publique; 2017. Accessed June 13, 2024. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports-domaine?clefr=602>
6. PHILLIPS A, PATEL C, PILLSBURY A *et al.* Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf*, 2018;41:329-346.
7. GOULENOK T, MENDES C, DAYAN L *et al.* Improving Human Papillomavirus-Related Cervical Cancer Screening in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 2023; jrheum.2022-1335.
8. Outil-Pratique-Uterus- INCa 2021 - Recherche Google. Accessed July 3, 2024. [https://www.google.com/search?q=Outil-Pratique-Uterus-+INCa+2021&rlz=1C1GCEB\\_enFR-1043FR1043&oq=Outil-Pratique-Uterus-+INCa+2021&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIHCAEQIRigATI-HCAIQIRigAdIBBzM2NGowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Outil-Pratique-Uterus-+INCa+2021&rlz=1C1GCEB_enFR-1043FR1043&oq=Outil-Pratique-Uterus-+INCa+2021&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIHCAEQIRigATI-HCAIQIRigAdIBBzM2NGowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
9. MARKOWITZ LE, SCHILLER JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis*, 2021;224:S367-S378.
10. Proposition d'une extension de la Vaccination contre le Papillomavirus (HPV) pour les hommes et les femmes jusqu'à 26 ans : Un moyen d'accélérer l'élimination des cancers HPV induits – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. Accessed July 3, 2024. <https://www.academie-medicine.fr/1000053001/>
11. FOKOM-DEFO V, DILLE I, FOKOM-DOMGUE J. Single dose HPV vaccine in achieving global cervical cancer elimination. *Lancet Glob Health*, 2024;12:e360-e361.
12. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. Accessed July 3, 2024. [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.