

Vaccination contre les papillomavirus (HPV)

Le saviez-vous ?

Si les infections à HPV sont les maladies sexuellement transmises les plus fréquentes dans le monde, la transmission peut se faire par contact peau à peau et avec les muqueuses.

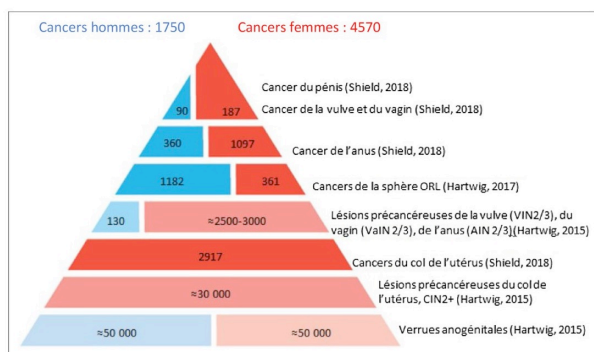
La plupart des hommes et des femmes seront infectés par ces virus très contagieux au cours de leur vie.

Connu depuis longtemps comme étant LE responsable des cancers du col de l'utérus, actuellement de nombreux autres cancers peuvent également être attribués aux papillomavirus : oropharyngés, anaux, vulvaires, vaginaux et péniers.

L'impact des infections HPV est bien établi [1]. Elles sont surtout responsables de verrues génitales mais également de cancers génitaux, anaux et oropharyngés. Concernant les **cancers « évitables »**, les infections arrivent en 5^{ème} position, bien avant la pollution atmosphérique ou les radiations ionisantes, et **HPV est le 1^{er} agent responsable** [2]. Certains de ces virus HP sont classés comme à haut risque oncogène et causent, chaque année en France, plus de **6 300 nouveaux cas de cancers** : col de l'utérus, ORL, anus, vulve, vagin ou pénis.

Les 2/3 surviennent chez la femme et 1/3 chez l'homme. Il n'y a quasiment pas de cancer du col de l'utérus sans HPV et les cancers de l'anus lui sont attribués dans 90% des cas [3].

Actuellement, l'impact d'HPV dans les cancers oropharyngés ne fait que croître (poids plus important que celui des cancers du col de l'utérus aux USA) et il n'y a pas de dépistage des cancers HPV-induits en dehors du cancer cervical. Même en présence d'un dépistage, le traitement des lésions cervicales précancéreuses par conisation peut être responsable de complications obstétricales (prématurité).



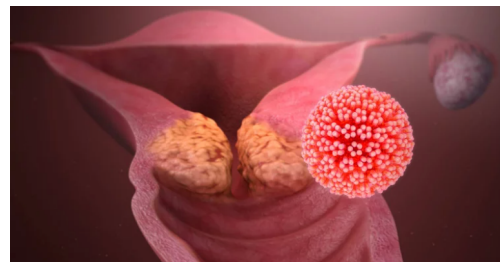
Vaccination

Il existe actuellement **deux vaccins HPV disponibles en France** [4,5].

Ce sont des vaccins adjuvés recombinants non infectieux préparés à partir de pseudo-particules virales (VLP) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capside des HPV. Ne comportant pas de séquence génomique, ces VLP sont dénuées de tout risque infectieux ou oncogène. Elles ont les mêmes capacités antigéniques que les capsides virales (une VLP composée de la protéine L1 d'HPV16 permettra d'induire la production d'anticorps anti-HPV16).

- **Le vaccin bivalent** (Cervarix®, AMM en 2007) comporte les types d'HPV 16 et 18, responsables de 70% des cancers du col de l'utérus, et un adjuvant original, le AS04 (MPL + hydroxyde d'aluminium).
- **Le vaccin nonavalent** (Gardasil9®, AMM en 2015, remplaçant Gardasil®, AMM en 2006) comporte les types d'HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (permettant d'augmenter le taux théorique de cancers du col prévenus à 90%), ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11, responsables de verrues génitales, avec un adjuvant à base de sels d'aluminium.

Ces vaccins HPV peuvent induire une **immunité croisée** contre des types d'HPV oncogènes n'entrant pas dans leur composition (HPV 31, 33, 35, 45 58 pour Cervarix®).



L'AMM de ces vaccins a été obtenue après études randomisées en double aveugle évaluant leur efficacité clinique, initialement chez des femmes de 15 à 25 ans et de 26 à 72 ans pour Cervarix®, chez des femmes de 16 à 26 ans et de 24 à 45 ans et chez des hommes de 16 à 26 ans pour Gardasil®, chez des femmes de 16 à 26 ans pour Gardasil9®.

Des études d'immunogénicité de ces vaccins chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans ont été réalisées pour inférer l'efficacité clinique dans cette tranche d'âge.

Ces vaccins ont l'AMM à partir de l'âge de 9 ans, sans limite d'âge supérieure [4,5].

La vaccination HPV est recommandée en France à 11-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus quel que soit le sexe, et jusqu'à 26 ans pour les homosexuels masculins.

Une campagne de vaccination en classe de 5^{ème} devrait débuter dès l'automne 2023, en France.

Le schéma vaccinal comprend :

- **Si vaccination débutée avant 15 ans** : 2 doses espacées de 6 mois (1 dose de primovaccination + 1 rappel).
- **Si vaccination débutée après 14 ans révolus** : schéma 0-2-6 mois (2 doses de primovaccination + 1 rappel)

Rattrapage :

- Toute dose faite compte ; on ne recommence jamais à zéro.
- Si la 1^{ère} dose est faite avant 15 ans, on garde un schéma à 2 doses au total.
- Toujours respecter un intervalle minimal de 4-5 mois entre la primovaccination et le rappel.

Efficacité de la vaccination

Les vaccins HPV existent depuis 2007 et la preuve de leur efficacité a largement été publiée. En raison de l'histoire « naturelle » qui va de l'infection HPV au cancer en 10 à 30 ans, l'efficacité clinique a d'abord été évaluée sur les verrues génitales puis sur les lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus.

Les résultats d'efficacité vaccinale varient en fonction de la couverture vaccinale (CV).

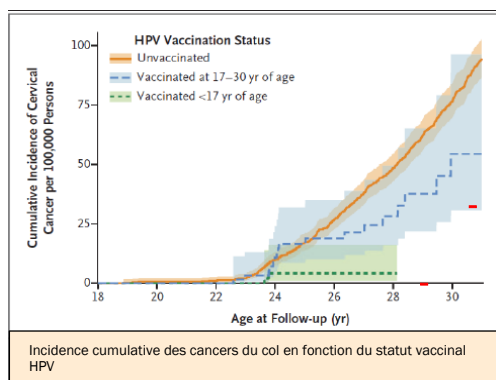
Pour les verrues génitales, elle va jusqu'à **82%** chez les femmes jeunes ciblées par la vaccination et chez les hommes non vaccinés, traduisant l'immunité de groupe (protection des sujets non vaccinés par diminution de circulation du virus) [6].

Pour la prévention des lésions cervicales de haut grade, elle est **supérieure à 70%**.

Des données de protection de l'homme sont également disponibles : prévention des néoplasies anales de haut grade chez les HSH (homosexuels masculins) vaccinés, des infections orales à HPV (jusqu'à 88% chez les hommes vaccinés) [7].

Maintenant, **l'effet protecteur sur les cancers cervicaux est démontré**. Cette efficacité est meilleure lorsque la vaccination est pratiquée **avant l'âge de 17 ans** (88% ; IC 66-100).

La durée de protection est estimée suffisante pour que la vaccination soit faite tôt, soit à 11 ans, en même temps que la vaccination DTPC, sans rappel ultérieur.



S'il vaut mieux la faire précocement, cette vaccination reste **intéressante après l'âge de 17 ans** (53% d'efficacité) [8].

Le critère « avant tout rapport sexuel » ne doit plus être un frein et doit même être abandonné complètement.

Le risque d'infection HPV persiste tout au long de la vie sexuelle [9-10] et la majorité des individus n'est pas infectée par l'ensemble des types d'HPV couverts par les vaccins [11-13]. De plus, environ la moitié des cancers du col de l'utérus sont dus à des HPV contractés après l'âge de 20 ans [14].

Par ailleurs, des données vont aussi dans les sens d'un intérêt chez les femmes adultes ayant déjà été traitées pour des lésions HPV-induites (notamment post-conisation).

Tolérance de la vaccination

Sur le plan de la tolérance, après 16 ans de recul, toutes les craintes ont pu être démenties. L'OMS (GACVS), dans son rapport de juillet 2017 [15], a fait le point sur la tolérance alors que 270 millions de doses avaient été distribuées.

Aucune augmentation de maladies graves par rapport à l'incidence attendue des mêmes maladies, n'a pu être retrouvée. Par ailleurs, aucune étude n'a mis en évidence de lien avec une maladie auto-immune ou autre.

Parallèlement à l'amélioration du dépistage, il faut augmenter la couverture vaccinale mais aussi le rattrapage vaccinal de nos adolescents et jeunes adultes pour ne pas sacrifier des cohortes entières. La note de synthèse de l'OMS de décembre 2022 souligne un déclin post-covid de la couverture vaccinale contre HPV à l'échelle mondiale [16].

N'oublions pas que pour les filles, l'objectif de l'OMS est de 90% dans le monde, et de 80% pour l'INCA en France [17]. Pour les garçons, 12 mois après l'obtention de la recommandation et du remboursement (2021), la CV ne dépasse pas 6%. Dans le même laps de temps, la Suède est montée à 85% (introduction en 2020).

Fiche rédigée par : François Vie Le Sage, Marie Aliette Dommergues, Robert Cohen.

Bibliographie :

1. Vié le Sage F, Cohen R. Prévenir les cancers : place de la vaccination Papillomavirus en population générale. Bull Cancer 2020 Jan ;107(1) :10-20.
2. https://www.ligue-cancer.net/article/47726_decouvrez-le-livre-blanc-des-premiers-etats-generaux-de-la-prevention-des-cancers
3. La Lettre de l'Infectiologue. Tome XXVIII - no 3 - mai-juin 2013.
4. Cervarix, Résumé des Caractéristiques du Produit. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_fr.pdf.
5. Gardasil9, Résumé des Caractéristiques du Produit. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf.
6. Patel C; Brotherton JML. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? Euro Surveill. 2018 Oct;23(41):1700737.
7. Kristoffer Juul Nielsen, et al. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. Viruses. 2021 Jul 11;13(7):1339.
8. Lei J, Ploner A, et Al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020 oct 1;383 (14):1340-1348.doi:10.1056/NEJMoa1917338.PMID:32997908.
9. Shi R et al. BMC Res Notes. 2014;7:544.
10. Giuliano A et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:2036-2043
11. Liu Z. et al. Sex Health. 2016 Feb;13(1):10-21.
12. Oliveira C.R. et al. Am Journ Gyn Obst. 2018 Mar;218(3):326.e1-326.e7.
13. Markowitz L.E. et al. J Infect Dis. 2009 Oct 1;200(7):1059-67.
14. Burger et al. Clin Inf Dis 2017
15. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 14 juillet 2017, vol. 92, 28 (pp. 393-404) <https://www.who.int/wer/2017/wer9228/fr/>
16. L'OMS actualise ses recommandations concernant le calendrier de vaccination contre le PVH (who.int)
17. INCa 2021. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030- Feuille de route 2021-2025. Février 2021

Mise à jour JUIN2023