

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Plaidoyer pour un avancement de l'âge de la vaccination contre les papillomavirus en France Position du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA)

Plea for advancement of the age of vaccination against human
papillomavirus in France
Position of the Pediatric Infections Pathology Group (GPIP)
and the French Association of Ambulatory Pediatrics (AFPA)

R. Cohen^{a,b}, F. Vié Le Sage^c, C. Weil-Olivier^d, O. Romain^e, I. Hau^a, N. Guérin^f,
G. Thiebault^g, B. Virey^h, P. Bakhacheⁱ, M.-A. Dommergues^j, J. Gaudelus^k
pour la Commission Vaccin du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

^aCentre Hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil cedex, France.

^bACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne), 27, rue Inkermann, 94100 Saint-Maur-des-Fossés, France.

^cAFPA, Infovac, Aix les Bains.

^dProfesseur de pédiatrie, Université Paris VII, Paris, France.

^eService de Réanimation néonatale, hôpital Antoine Bécclère, 157, rue de la Porte Trivaux, 92140 Clamart, France.

^fGroupe de pédiatrie tropicale de la Société Française de Pédiatrie, France.

^gAFPA, Montpellier, France.

^hAFPA, Infovac, Dijon.

ⁱCabinet médical, 02100 Saint-Quentin, France.

^jCentre Hospitalier de Versailles, 177 rue Versailles, 78150 Le Chesnay, France.

^kHôpitaux Universitaires Paris-Seine Saint-Denis, Service de Pédiatrie, Hôpital Jean Verdier, avenue du 14 juillet, 93143 Bondy cedex, France.

Résumé

La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) est recommandée en France à l'âge de 14 ans. Le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie et l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire prennent clairement position pour un avancement de l'âge de la vaccination à 11-12 ans sur les éléments suivants : (i) les données sur la persistance à long terme des anticorps protecteurs sont rassurantes ; (ii) ces vaccins peuvent être co-administrés avec les vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal actuel ; (iii) près de 20 % des adolescentes ont déjà eu des rapports

Summary

Vaccination against human papillomavirus (HPV) is recommended in France at 14 years. The Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie takes a clear position for advancement of age of vaccination at 11-12 years based on the following arguments : (i) data on the long-term persistence of protective antibodies are reassuring ; (ii) these vaccines can be co-administered with vaccines recommended in the current immunization schedule at this age ; (iii) actually, nearly 20% of adolescents have had sexual intercourse when the vaccination schedule is finished ; (iv) vaccination beyond 14 years increases

*Correspondance :
e-mail : robert.cohen@wanadoo.fr

sexuels au moment où le schéma vaccinal est fini actuellement ; (iv) vacciner au delà de 14 ans augmente le risque de coïncidence de survenue de maladies auto-immunes ; (v) l'immunogénicité des vaccins contre HPV est meilleure lorsque qu'ils sont administrés avant 15 ans ; (vi) enfin, notamment en permettant de réduire le nombre d'injections vaccinal de 3 à 2, l'avancement de l'âge de la vaccination pourrait contribuer à améliorer la couverture vaccinale qui est aujourd'hui largement insuffisante.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

En 2007 le CTV et le HCSP recommandaient, parmi les premiers pays dans le monde, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) en France, ce qui était une décision à la fois courageuse et en apparence coûteuse [1]. Courageuse, parce qu'elle a été prise dans un contexte anti-vaccinal marqué en France, depuis les polémiques de la fin des années 1990 sur la vaccination contre l'hépatite B. En apparence coûteuse, d'une part parce que le prix affiché des vaccins à leur lancement, était le plus élevé de tous les vaccins recommandés, mais aussi parce que les principaux effets attendus, n'apparaîtront que dans 20 ans. Ce choix « d'investir » sur le long terme peut surprendre dans une société de « l'instantanéité » et de la rentabilité immédiate. L'ensemble des autres pays a introduit cette vaccination dans leur programme national dès l'âge de 9-12 ans. Le choix de la France, d'attendre l'âge de 14 ans pour vacciner les jeunes filles, repose officiellement sur 3 arguments : moins de 5 % des filles auraient eu des rapports sexuels avant cet âge, aucune donnée n'était disponible sur l'immunogénicité à long terme de ces vaccins, et enfin il n'existait pas de données de co-administration avec les vaccins DTCaP administrés en début d'adolescence [1]. Ces trois arguments ne sont plus valides aujourd'hui. Les données sur la persistance de taux d'anticorps protecteurs « en plateau » au delà de 5 ans sont rassurantes [2,3]. Les études de co-administration, suggérant l'absence d'interférence significative avec les autres vaccins inscrits dans le calendrier vaccinal dans cette tranche d'âge (DTCaP et hépatite B) sont aujourd'hui disponibles et cette possibilité d'association est maintenant inscrite dans l'AMM des deux vaccins contre l'HPV [4,5]. Quand au faible pourcentage (3 %) de jeunes filles ayant déjà eu des rapports sexuels à l'âge de 14 ans, il s'agissait manifestement d'une erreur d'appréciation. En effet, d'une part les filles ayant des rapports sexuels précoces devraient être considérées comme potentiellement plus à risque (possibilités de partenaires multiples et de tabagisme plus important, cofacteurs connus pour HPV) et d'autre part, à 16 ans le pourcentage de filles ayant déjà eu des rapports sexuels augmente rapidement pour avoisiner au moins 10 % [6]. Dans la dernière enquête HBSC (*Health*

Behaviour in School-aged Children) menée sous l'égide de l'OMS tous les 4 ans depuis 1982 et publiée récemment sur le site de l'INPES, 4 % des filles déclaraient avoir eu des rapports sexuels avant 13 ans, et 14 % des filles avant 15 ans [7]. Pour atteindre une efficacité optimale, la vaccination devrait idéalement être terminée avant le début de l'activité sexuelle. Les différentes enquêtes montrent que moins de la moitié des filles ayant débuté leur schéma vaccinal entre 14 et 15 ans, l'ont complété avant 16 ans [8,9].

En dehors des raisons citées plus haut, d'autres arguments plaident en faveur d'une vaccination plus précoce.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

menée sous l'égide de l'OMS tous les 4 ans depuis 1982 et publiée récemment sur le site de l'INPES, 4 % des filles déclaraient avoir eu des rapports sexuels avant 13 ans, et 14 % des filles avant 15 ans [7]. Pour atteindre une efficacité optimale, la vaccination devrait idéalement être terminée avant le début de l'activité sexuelle. Les différentes enquêtes montrent que moins de la moitié des filles ayant débuté leur schéma vaccinal entre 14 et 15 ans, l'ont complété avant 16 ans [8,9].

En dehors des raisons citées plus haut, d'autres arguments plaident en faveur d'une vaccination plus précoce.

1. Augmentation du risque de coïncidence de survenue de maladies auto-immunes

Un des risques anticipé dans cette tranche d'âge est la survenue d'une première poussée ou de récurrence de maladie auto-immune qui surviendrait fortuitement au décours d'une vaccination sans rapport de causalité mais avec un lien temporel. C'est précisément cette association temporelle qui a été à la base de la polémique maladie démyélinisante – vaccins contre l'hépatite B dont on ne s'est pas complètement remis en France. Or, il apparaît clairement qu'en l'absence de toute vaccination, l'incidence de l'ensemble de ces maladies augmente après l'âge de 15 ans. Ainsi dans l'étude de Siegrist et al. réalisée en Californie avant l'introduction des vaccins HPV, le risque d'hospitalisation pour thyroïdite auto-immune (la plus fréquente des maladies auto-immunes dans cette tranche d'âge) est multiplié par près de 20, pour le lupus, par 4, pour les maladies démyélinisantes et pour les maladies inflammatoires du tube digestif par 2 [10]. Avancer l'âge de la vaccination réduira de façon considérable le risque de coïncidence temporelle. Généralement, dans les documents anti-vaccinaux qui circulent sur internet, le chiffre qui est mis en avant est le nombre de cas rapportés aux

systèmes de pharmacovigilance français ou internationaux (sans que le lien de causalité ait été démontré) et non pas un taux d'incidence, comparé à l'incidence « naturelle » attendue.

2. Meilleure immunogénicité

Au vu des données disponibles, on admet que les anticorps spécifiques contre un génotype de HPV (par exemple 16 et 18) constituent un bon paramètre attestant de la protection contre une infection liée à ces génotypes [11,12]. Comme pour les vaccins contre l'hépatite B, après vaccination contre HPV, la réponse immunitaire des adolescentes entre 10 et 14 ans a été démontrée comme supérieure à celle obtenue chez les plus de 15 ans. En effet, différentes études, tant pour le Gardasil® que pour le Cervarix®, montrent que les taux d'anticorps sériques obtenus après le schéma vaccinal à 3 doses dans le groupe des 9 à 14 ans sont environ deux fois plus élevés que ceux observés dans le groupe des 15 à 25 ans laissant présager d'une durée de protection plus prolongée [13,14]. Enfin, comme pour les vaccins contre l'hépatite B, deux doses de l'un ou de l'autre vaccin HPV, administrées à 6 mois d'écart chez les jeunes filles de 9-14 ans induisent des taux d'anticorps comparables à 3 doses (0-1-6 mois) administrées après cet âge [15,16].

3. Possibilité d'atteindre une meilleure couverture vaccinale

Si l'obtention d'une couverture vaccinale élevée est souvent un défi à l'adolescence, ceci est encore plus vrai pour la vaccination HPV. En effet, seuls les pays ayant fait le choix de mettre en œuvre des programmes de vaccination en milieu scolaire (Royaume-Uni, Australie...) ont réussi à obtenir des couvertures vaccinales élevées, de l'ordre de 80 % pour une vaccination complète. À quelques exceptions près, la couverture vaccinale n'est pas suffisante dans la majorité des pays où ce vaccin a été introduit, ce qui risque indiscutablement de poser à terme un problème d'*effectiveness* (efficacité sur le terrain) [17]. La France n'échappe pas à cette règle et l'implémentation de la vaccination HPV n'a pas encore permis d'atteindre les objectifs définis au lancement du programme. En effet, fin 2011 on estimait que seul un tiers des jeunes filles de 17 ans avait reçu une vaccination complète en 3 doses, avec une couverture vaccinale de 34 % [9].

Par ailleurs, suite à la médiatisation intempestive de quelques effets secondaires, tous en rapport avec des coïncidences, le pourcentage d'adolescentes vaccinées a diminué de façon significative [9]. Abaisser l'âge de la vaccination pourrait contribuer à améliorer sensiblement ce taux de couverture vaccinale pour plusieurs raisons :

- plus les adolescents sont âgés, moins ils consultent dans des cabinets médicaux et moins ils sont « compliants » à l'autorité parentale et chacun sait que, contrairement à leurs parents et en particulier leur mère, leur devenir à long terme n'est pas leur préoccupation principale ;
- à 11 ans en début de puberté, il existe pour l'instant, un rendez-vous vaccinal avec le rattrapage hépatite B, la vaccination contre la varicelle des sujets non immuns et surtout le rappel DTCaP. Pour cette vaccination, le taux de couverture vaccinale, sans être idéal (77 %), est nettement meilleur [9]. Ainsi, la vaccination HPV pourrait bénéficier de ce rendez-vous bien installé dans la pratique médicale. Certes, des évolutions du calendrier vaccinal sont possibles et le rappel de 11-12 ans de DTCaP ne sera peut être plus considéré comme nécessaire. Reste qu'à 11-13 ans, au début de la puberté, des consultations de suivi clinique sont recommandées afin de suivre l'évolution des stades pubertaires et de croissance ;
- les pédiatres, dont chacun sait qu'ils obtiennent pour les nouveaux vaccins un taux de couverture vaccinal plus élevé, pourraient jouer un rôle plus important qu'ils ne le font actuellement [18] ;
- nous ne sommes pas convaincus que, comme cela a été fait, lier la vaccination HPV aux rapports sexuels soit incitateur à la pratique de la vaccination. Dans l'esprit de nombre d'adolescents ou de parents, on a toujours le temps... comme si les premiers rapports sexuels se programmaient. Comme si la vaccination contre l'hépatite B ne devait se faire qu'en période néonatale (pour éviter les contaminations pendant l'accouchement des mères HBs+) ou avant les rapports sexuels... De plus, le cancer du col de l'utérus ne représente aux Etats Unis qu'à peine plus de 60 % des cancers attribués aux HPV 16 et 18 [19] ;
- enfin, la possibilité d'assurer une protection avec un nombre inférieur de doses, outre les économies engendrées, pourrait contribuer à atteindre plus facilement une couverture vaccinale élevée. Les données disponibles montrent que les titres d'anticorps sériques anti-HPV sont de 1,4 à 2,1 fois plus élevés après 2 doses de vaccin HPV chez les adolescentes qu'après 3 doses chez les jeunes adultes (15-25 ans). De plus, la cinétique des anticorps après 2 doses chez les adolescentes et 3 doses chez les adultes est comparable sur une période de 2 ans avec la même

persistance des anticorps et la même durée de protection vaccinale attendue. Quand à l'efficacité clinique contre les infections du col de l'utérus à HPV, une étude réalisée au Costa Rica montre que la protection peut être suffisante avec des schémas vaccinaux comportant moins de doses que le schéma classique [21]. Rappelons que pour la vaccination contre l'hépatite B, des schémas en 2 doses entre 11 et 15 ans ont déjà prouvé leur efficacité et sont inscrits dans l'AMM de ces produits [20]. La Suisse est passée à un schéma à 2 doses pour la vaccination HPV dès 2012, le Royaume-Uni l'envisage [22,23]. Certes, l'AMM de ces vaccins ne comporte pas encore ce schéma : comme pour d'autres vaccins (vaccins pneumococciques conjugués, vaccins contre la grippe AH1N1) l'inertie des agences d'enregistrement fait que ces schémas différents sont acceptés avec retard et qu'il ne s'agit pas d'une demande des industriels auxquels « appartiennent » les autorisations de mise sur le marché. Mais l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) a pris en septembre 2012 une position très favorable en faveur d'une réduction du nombre de doses. Au moment, où il est envisagé de simplifier le calendrier vaccinal et de réduire le nombre de doses, il est temps à la fois d'avancer l'âge de la vaccination contre HPV et de réduire le nombre de doses.

Déclarations d'intérêt

R. Cohen : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Pfizer, GSK) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant (Pfizer, GSK) et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) (GSK) ; versements substantiels au budget d'une institution dont il est responsable (GSK, Pfizer, Sanofi-Pasteur MSD, Novartis).

F. Vié le Sage : conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) (Pfizer, Novartis).

C. Weil-Olivier : conférences : invitations en qualité d'intervenant (Sanofi-Pasteur MSD, GSK, Pfizer, Baxter, Novartis) et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) (Roche).

O. Romain : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (GSK) et de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Sanofi-Pasteur MSD, GSK) ; invitations en qualité d'intervenant (GSK).

I. Hau : interventions ponctuelles : rapports d'expertise (GSK) ; conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise pharmaceutique) (Pfizer, Sanofi-Pasteur MSD)

N. Guérin : conférences : invitations en qualité d'intervenant (GSK, Fondation Mérieux, Sanofi-Pasteur MSD) et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Wyeth).

G. Thiebault : conférences : invitations en qualité d'intervenant (GSK) ; conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) (Pfizer) ; versements substantiels au budget d'une institution dont il est responsable (AFPA).

B. Virey : conférences : invitations en qualité d'intervenant (Pfizer, Novartis) et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) (GSK, Pfizer) ; versements substantiels au budget d'une institution dont il est responsable (Bureau AFPA, Présidente du Cercle pédiatrique de Bourgogne).

P. Bakhache : essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Nutrition/Nestlé, ACTIV) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Novartis) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant (AFPA, Sanofi-Pasteur MSD, Novartis) et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Novartis, Pfizer).

M.-A. Dommergues : interventions ponctuelles : activités de conseil (GSK) ; invitations en qualité d'intervenant (GSK, Sanofi-Pasteur MSD) et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) (GSK, Sanofi-Pasteur MSD)

J. Gaudelus : à venir

Références

- [1] Avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France (section des maladies transmissibles) relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (séances du 9 mars 2007).
- [2] Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28-37.
- [3] Naud P, Roteli-Martins CM, De Carvalho N et al. HPV 16/18 vaccine: Sustained immunogenicity and efficacy up to 9.4 years. Abstract presented at the IPV Conference, Berlin Sept 17-22, 2011.
- [4] Gardasil European Public Assessment Report GARDASIL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf

- [5] Cervarix European Public Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
- [6] Beltzer N, Lagarde M, Wu-Zhou, et al. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Paris: ORS Ile de France ; 2005.
- [7] <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2012/027-hbasc.asp>.
- [8] Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, et al. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011;29:3610-6.
- [9] Cohen R, Denis F, Gaudelus J, et al. Couverture vaccinale : Les ados en danger... Le point à l'occasion de la semaine de la vaccination. *Med Mal Infect* 2012;42:139-40.
- [10] Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, et al. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:979-84.
- [11] Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-63.
- [12] Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11553-7.
- [13] Giuliano AR, Lazzano-Ponce E, Villa L, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis* 2007;196:1153-62.
- [14] Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 6 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing ASo4 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40:564-71.
- [15] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 ASo4-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011;7:1374-86.
- [16] Kraiden M, Cook D, Yu A, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:418-23.
- [17] Schiffman M, Wacholder S. Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. *Lancet Oncol* 2012;13:10-2.
- [18] Gaudelus J, Cohen R, Lepetit H, et al. Vaccinologie : Couverture vaccinale vis à vis du méningo C. *Médecine et Enfance* 2011;11:205-9.
- [19] Centers for Disease Control and prevention (CDC). Human papillomavirus – associated cancers – United States 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2012;61:258-61.
- [20] Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al; for the CVT Vaccine Group. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1444-51.
- [21] <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0134370.htm>
- [22] Office fédéral de Santé publique – Plan de vaccination suisse 2012 : <http://www.bag.admin.ch/ekif/04423/04428/index.html?lang=fr>
<http://www.bag.admin.ch/ekif/04423/04428/index.html?lang=fr>.
- [23] Call for evidence to support HPV immunisation programme review <http://www.dh.gov.uk/health/2012/08/jcvi-hpv/>.
- [24] ECDC Guidance: Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update September 2012.