

# Vaccination contre les HPV : quoi de neuf en 2021 ?

HPV vaccination: what's new in 2021?

A. Gagneux-Brunon\*



Depuis décembre 2019, la Haute Autorité de santé recommande la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) à tous les adolescents (filles et garçons) âgés de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible pour tous entre 15 et 19 ans. Le remboursement du vaccin nonavalent pour les garçons est effectif depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2021 : il est donc désormais remboursé, comme celui des filles, à hauteur de 65 % par l'Assurance maladie. Au mois de novembre 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a lancé une stratégie pour réduire de 40 % le nombre de nouveaux cas de cancers du col de l'utérus et ainsi éviter 5 millions de décès d'ici à 2050 [1]. Ce plan stratégique repose sur la vaccination contre les HPV de 90 % des jeunes filles, la réalisation à 35 et 45 ans de dépistages des infections aux HPV par détection de l'ADN chez 70 % des femmes, et le traitement et la prise en charge de 90 % des lésions précancéreuses ainsi que de 90 % des cancers du col de l'utérus dans le monde. Il est donc temps de refaire un point sur la vaccination contre les HPV.

Les vaccins préventifs contre les HPV commercialisés jusqu'ici sont : Cervarix<sup>®</sup>, Gardasil<sup>®</sup> et Gardasil 9<sup>®</sup>. Ils reposent tous sur l'utilisation de particules de type viral, les *virus-like particles* (VLP), synthétisées in vitro, qui miment la protéine de capsid L1 des HPV. À ce jour, en France, tout schéma vaccinal contre les HPV doit être initié avec le Gardasil 9<sup>®</sup> : vaccin adjuvanté avec du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium. Tout schéma commencé doit être poursuivi avec le même vaccin.

\* Service d'Infectiologie, CHU de Saint-Étienne; Centre d'investigation clinique, Inserm 1408, CHU de Saint-Étienne; Centre international de recherche en infectiologie, Team GIMAP, université Claude-Bernard-Lyon 1, Inserm U1111, CNRS UMR5308, Lyon.

Tableau. Classification des génotypes des HPV (en gras les génotypes contenus dans Gardasil 9<sup>®</sup>).

HPV oncogènes	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
HPV possiblement oncogènes	HPV 5, 8, 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97
HPV non oncogènes	HPV 6, 11...

## Poids des infections aux HPV en France et dans le monde

Près de 3 personnes sur 4 rencontreront dans leur vie au moins un des HPV (tableau). L'infection évoluera vers l'infection persistante dans environ 10 % des cas. On estime qu'en France, chaque année, les HPV sont responsables de 100 000 cas de condylomes anogénitaux, environ 30 000 lésions précancéreuses du col de l'utérus, environ 6 300 nouveaux cas de cancers HPV induits : 44 % de ces cancers sont des cancers du col de l'utérus, 24 %, des cancers de l'anus et 22 %, des cancers de l'oropharynx. En Europe, les HPV sont responsables de 96 % des cancers du col de l'utérus et de 87,5 % des cancers de l'anus [2]. La part des cancers ORL HPV induits varient dans le monde : en Europe de l'Ouest, HPV est responsable d'environ un tiers de ces cancers, cette proportion atteint 49 % en Europe du Nord [2]. Parallèlement, une augmentation importante des cancers ORL HPV induits est observée en particulier en Europe.

Dans le monde en 2018, 569 847 cancers du col de l'utérus ont été diagnostiqués et 311 365 décès ont été dénombrés. Il constitue la 4<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer au monde [1].

## Recommandations vaccinales

En France, la vaccination contre les HPV est donc recommandée chez tous les adolescents de 11 à 14 ans en 2 injections à M0 et M6. Un rattrapage est possible entre 15 et 19 ans en 3 injections à M0, M2 et M6. Chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes, un rattrapage vaccinal est possible jusqu'à 26 ans. Chez les transplantés d'organes solides (filles ou garçons), l'administration du vaccin anti-HPV est recommandée dès l'âge de 9 ans, avec un rattrapage jusqu'à 19 ans, en 3 doses. Chez les transplantés

## Points forts<sup>+</sup>

- » Le vaccin contre les papillomavirus humains (HPV) est pris en charge par l'Assurance maladie pour les garçons de 11 à 14 ans depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2021.
- » Le vaccin contre les HPV réduit de près de 90 % le risque d'un cancer du col de l'utérus lorsqu'il est administré chez les jeunes femmes avant l'âge de 17 ans.
- » Le vaccin contre les HPV entraîne une immunité de groupe.
- » Fin 2020, l'Organisation mondiale de la santé a lancé un grand plan stratégique pour éviter 5 millions de décès d'ici à 2050.
- » Il existe un intérêt à vacciner les individus déjà traités pour une maladie liée aux HPV.

de cellules souches hématopoïétiques, la vaccination peut être commencée dès 6 mois après une greffe, dans les mêmes conditions que chez les transplantés d'organes solides.

En Europe, les recommandations vaccinales varient énormément. De manière générale, la vaccination est recommandée essentiellement chez les adolescents. La vaccination est recommandée chez les filles et les garçons dans près de la moitié des pays. Elle est obligatoire pour les filles en Lettonie. Au Royaume-Uni, la vaccination est recommandée à l'âge de 12-13 ans, et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, la vaccination peut être réalisée jusqu'à 45 ans révolus. Aux États-Unis, la vaccination est recommandée à partir de l'âge de 9 ans chez les filles et les garçons, avec un rattrapage jusqu'à 26 ans; il est même possible d'envisager un rattrapage jusqu'à 45 ans à l'échelle individuelle. En Australie, la vaccination est réalisée en milieu scolaire, et concerne les filles et les garçons, avec un rattrapage jusqu'à 45 ans pour les femmes et 26 ans pour les hommes.

## Quelle couverture vaccinale en France et dans le monde contre les HPV ?

Au mois de mai 2021, Santé publique France a publié les données d'une couverture vaccinale 1 et 2 doses chez les jeunes filles, selon leur année de naissance. Bien que celle-ci reste loin des objectifs du Plan cancer 2014-2019 (60 %), elle a récemment augmenté : 40 % des adolescentes nées en 2005 avaient reçu au moins 1 dose, alors que seulement 20 % des adolescentes nées entre 1997 et 2000 avaient reçu une première dose. Malgré l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons, on peut craindre un nouveau recul de la couverture vaccinale, lié à la pandémie de Covid-19. À partir des données du Système national des données de santé, une baisse d'environ 30 % des ventes de vaccins anti-HPV a été observée depuis mars 2020 en France par le groupement EPI-PHARE [3].

En Europe, il existe une grande variabilité de la couverture vaccinale : celle-ci atteint plus de 80 % en Suède, plus de 85 % au Portugal.

À l'opposé, c'est en Pologne que la couverture vaccinale est la plus faible, à moins de 10 %. Il n'existait pas en Pologne jusqu'en janvier 2021 de programme national de vaccination contre les HPV, et le vaccin n'était pas pris en charge sur le plan financier. L'existence de programmes nationaux de vaccination, en particulier avec la mise en place de campagnes de vaccination en milieu scolaire, et l'envoi de rappels aux familles sont utilisés par les pays européens dont la couverture vaccinale est la plus élevée [4]. Au Royaume-Uni, les programmes de vaccination en milieu scolaire sont privilégiés, et la couverture vaccinale est estimée à 86 %. Aux États-Unis, la couverture vaccinale est estimée à environ 55 %. En France, les barrières à la vaccination contre les HPV souvent rencontrées sont la faible connaissance des infections aux HPV et des vaccins contre les HPV, des inquiétudes quant à la sécurité du vaccin, un manque de confiance dans les autorités et la sexualisation de cette vaccination. Ces barrières sont à la fois rencontrées chez les parents et les adolescents, mais aussi chez les professionnels de la santé vaccinateurs.

## Efficacité vaccinale

### Lésions néoplasiques du col de l'utérus

Il est aujourd'hui recommandé d'initier toute vaccination contre les HPV avec le vaccin nonavalent : Gardasil 9<sup>®</sup>. Il cible les génotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. La plupart des données d'efficacité de la vaccination contre les HPV portent sur la survenue de lésions de néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus. Les données d'efficacité du Gardasil 9<sup>®</sup> ont été publiées en 2015, données issues d'un essai randomisé qui comparait le Gardasil 9<sup>®</sup> au vaccin quadrivalent Gardasil<sup>®</sup> chez les adolescentes. Le schéma vaccinal utilisé était en 3 doses (M0, M2 et M6). L'efficacité du Gardasil 9<sup>®</sup> était comprise entre 95 et 100 % pour la survenue des lésions liées aux 5 sérotypes additionnels, et le vaccin nonavalent démontrait une immunogénicité semblable à celle du vaccin quadrivalent pour les génotypes 6, 11, 16 et 18 [5]. En 2018, une méta-analyse de la Cochrane avait fait grand bruit, l'intégrité de ces auteurs ayant

## Mots-clés

HPV  
Vaccin  
Immunité de groupe  
Cancer  
Condylomes  
Immunité croisée

## Highlights

- » Health insurance covers HPV vaccine for boys since January 1<sup>st</sup> 2021.
- » HPV vaccine reduces the risk of cervical cancer by nearly 90% when it's given to young women before the age of 17.
- » Herd immunity is reachable with HPV vaccine.
- » By the end of 2020, the WHO launched a major strategic plan to prevent 5 million of deaths by 2050 due to HPV.
- » HPV vaccine may reduce the incidence of recurrent HPV infections.

## Keywords

HPV  
Vaccine  
Herd immunity  
Cancer  
Genital warts  
Cross protection

été remise en doute [6]. Néanmoins, on peut en retenir que la vaccination anti-HPV (vaccin bivalent ou quadrivalent) réduisait de plus de 90 % le risque de lésions de néoplasies intraépithéliales (CIN2 et CIN 3) liées aux HPV 16 et 18 chez des adolescentes qui n'étaient pas porteuses de HPV à l'inclusion dans les études de phase III contre placebo. Compte tenu de l'histoire naturelle de l'infection aux HPV, il faudra attendre 2020 pour obtenir des résultats formels quant à l'efficacité en vie réelle de la vaccination contre les HPV sur la survenue des cancers du col de l'utérus [7]. En Suède, le taux de couverture vaccinale contre les HPV s'élève à 80 % des femmes concernées. Les données publiées se sont intéressées à l'incidence du cancer du col de l'utérus dans une population de femmes âgées de 18 à 30 ans entre 2006 et 2017. Chez les jeunes filles vaccinées avant l'âge de 17 ans, le risque d'un cancer du col de l'utérus était réduit de 88 % (IC<sub>95</sub> : 66-100). Chez les personnes vaccinées après 17 ans, ce risque était réduit de 53 % (IC<sub>95</sub> : 25-73) [7].

### Condylomes anogénitaux

La vaccination avec le vaccin quadrivalent puis nonavalent se justifie pour réduire l'incidence des condylomes anogénitaux et protéger contre d'autres génotypes à haut risque oncogène. Dans les essais randomisés du vaccin quadrivalent, il était observé une réduction de 99 % du risque de condylomes attribuables à un génotype vaccinal, et de 83 % tout génotype confondu, suggérant une immunité croisée entre génotypes vaccinaux et génotypes non vaccinaux [8]. En vie réelle en Australie, la mise en place du programme de vaccination des adolescentes a permis d'observer une réduction de l'incidence des condylomes de près de 90 % chez les plus jeunes et de près de 60 % chez les personnes vaccinées après 20 ans [9]. Parallèlement, une réduction assez importante de l'incidence des condylomes anogénitaux chez les hommes avait été observée, suggérant une immunité de groupe conférée par la vaccination contre les HPV. Cette hypothèse d'immunité de groupe a été confortée dans une récente méta-analyse qui portait sur l'incidence des condylomes anogénitaux chez les hommes et les femmes dans les pays avec des programmes de vaccination ne visant que les filles. Une forte baisse de l'incidence des condylomes était observée chez les hommes les plus jeunes dans les pays où la couverture vaccinale des filles était qualifiée d'élevée, avec souvent une population cible de la vaccination rela-

tivement large (multi-cohortes) [10]. L'incidence des condylomes génitaux restait relativement stable dans les pays où la couverture vaccinale des filles pouvait être qualifiée de faible à moyenne.

### Lésions néoplasiques du canal anal

Des données d'efficacité de la vaccination contre les HPV en prévention des lésions précancéreuses du canal anal ont été obtenues dans des essais randomisés chez des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, avec une efficacité variant de 60 à 95 % en fonction du type d'analyses en intention de traiter ou per protocol [11]. L'efficacité de la vaccination anti-HPV chez l'homme varie notablement en fonction d'une exposition préalable aux HPV, l'efficacité vaccinale est moindre chez les individus séropositifs pour HPV ou présentant de l'ADN d'HPV au moment de l'inclusion dans les essais cliniques vaccinaux. Ces observations sont autant d'arguments pour recommander une vaccination précoce des garçons avant toute exposition aux HPV.

### Cancers ORL

Nous ne disposons pas de données d'efficacité sur la survenue de cancers ORL HPV induits. Cependant, des données de dépistage de HPV au niveau oral ont été récoltées dans diverses études, dont certains essais randomisés du vaccin quadrivalent. Le risque d'être porteur de HPV au niveau oral après avoir reçu le vaccin quadrivalent semble réduit de près de 90 %. Compte tenu de l'histoire naturelle des infections aux HPV et des cancers de la sphère ORL, on peut en déduire que la vaccination contre les HPV est capable de réduire le risque de cancers ORL HPV induits.

### Immunité croisée contre les génotypes non vaccinaux

Les vaccins contre les HPV offrent une protection croisée contre certains génotypes non vaccinaux. Il avait d'ailleurs été montré que cet effet de protection croisée était plus important avec le vaccin bivalent qu'avec le vaccin quadrivalent dans les essais de phase III. La réponse immunitaire contre les génotypes vaccinaux et les génotypes non vaccinaux est prolongée avec le vaccin bivalent comme avec le vaccin quadrivalent ; les données ne sont pas encore disponibles pour le vaccin nonavalent. À long terme

(jusqu'à 12 ans), il semble que l'immunogénicité du vaccin bivalent soit un peu meilleure que celle du vaccin quadrivalent, tant en termes de séroprévalence qu'en termes d'activité de neutralisation [12].

## Vaccination contre les HPV et populations particulières

Quels que soient le contexte et le vaccin, l'immunogénicité des vaccins contre les HPV est meilleure lorsque ceux-ci ont été administrés avant l'âge de 14 ans, ce qui explique qu'un schéma en 2 doses est suffisant avant 14 ans, alors que 3 doses sont nécessaires ensuite [13]. Il est donc essentiel de réaliser la vaccination contre les HPV le plus tôt possible chez les patients avec une immunodépression, raison pour laquelle celle-ci est recommandée à partir de 9 ans pour les enfants en attente de transplantation d'organes solides, et en 3 doses. En cas de rattrapage (vaccination entre 18 et 26 ans), l'efficacité du vaccin sur la survenue de lésions intraépithéliales n'est pas nette chez les immunodéprimés, alors que cette stratégie de rattrapage reste efficace chez les sujets non immunodéprimés.

### Vaccination anti-HPV chez les personnes vivant avec le VIH et les transplantés d'organes solides

L'immunogénicité du vaccin nonavalent contre les HPV est excellente chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) (dont la charge virale est contrôlée, et avec un taux de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup>) [14]. En revanche, dans une population de patients transplantés d'organes solides (reins, poumons et cœur), le taux de séroconversion après 3 doses de vaccins varie en fonction des génotypes (46 % pour HPV 45 et 72 % pour HPV 58), avec des taux d'anticorps inférieurs à ceux observés chez les PVVIH [14]. Dans cette étude récente, l'âge médian des PVVIH était de 38 ans (extrêmes : 18-55), alors qu'il était de 46 ans (extrêmes : 19-55) chez les transplantés d'organes solides. Malgré une bonne immunogénicité chez les femmes vivant avec le VIH, l'efficacité semble moins bonne qu'en population générale pour prévenir les lésions intraépithéliales. Cependant, devant un sur-risque notable de cancers liés aux HPV dans le contexte d'infection par le VIH ou de transplantation d'organes solides (risque multiplié par 6 à 20 selon le type de cancers), l'indication de cette vaccination ne peut être remise en doute.

### Vaccination anti-HPV et prévention secondaire

L'impact de la vaccination anti-HPV en prévention secondaire des condylomes ou de lésions intraépithéliales est encore source de nombreux débats. Cependant, chez des individus ayant des facteurs de risque d'infection aux HPV, entraîner une immunisation contre d'autres génotypes à haut risque oncogène paraît judicieux. L'analyse de données poolées des essais de phase III du vaccin quadrivalent avait permis de montrer que la vaccination préventive réduisait notablement le risque de récurrence de maladies liées aux HPV chez les femmes qui ont eu recours à une chirurgie du col de l'utérus pour néoplasie intraépithéliale ou la prise en charge de pathologies vulvaires ou vaginales liées aux HPV – condylomes ou néoplasies intraépithéliales [15]. Ces résultats semblent se confirmer chez les patients ayant eu une prise en charge chirurgicale d'une néoplasie intraépithéliale CIN1+ et CIN2+.

### Les cancers HPV induits peuvent-ils être éliminés ?

La vaccination contre les HPV pourrait permettre de réduire notablement la mortalité dans les pays à revenus intermédiaires ou faibles ; l'alliance pour la vaccination Gavi estime que 12 vies sont épargnées lorsque 1 000 personnes sont complètement vaccinées contre les HPV dans ces pays [16]. Si les objectifs de l'OMS en termes de vaccination, dépistage et prise en charge du cancer du col de l'utérus sont atteints, une réduction de la mortalité liée aux cancers HPV induits de plus de 90 % devrait être observée d'ici un siècle.

### Sécurité du vaccin anti-HPV

L'OMS a considéré le vaccin anti-HPV comme très sûr. Des signaux avaient été rapportés concernant la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré, de thromboses veineuses profondes, d'un syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP), d'un syndrome de fatigue chronique, et d'insuffisance ovarienne. Les données australiennes, après 11 années de commercialisation du vaccin quadrivalent, ont identifié 3,8 événements indésirables graves pour 100 000 doses administrées [17]. Les 2 effets indésirables les plus fréquents sont les syncopes (en lien avec la vaccination en général)

et les réactions d'hypersensibilité immédiate. Les signaux concernant le syndrome de Guillain-Barré et les STOP n'ont pas été confirmés. Aucun effet sur la grossesse n'a été identifié.

## Conclusion

Les vaccins contre les HPV sont efficaces et sûrs. Ils permettent de réduire le risque d'un cancer du col de l'utérus, de lésions précancéreuses du canal anal, et, en diminuant le risque d'infections persistantes aux HPV oncogènes dans la cavité orale, ils sont probablement efficaces pour réduire le risque d'un

cancer de la sphère ORL. Ils entraînent une immunité de groupe et une protection croisée vis-à-vis de génotypes non vaccinaux. La vaccination des garçons devrait permettre de réduire l'incidence des cancers et des maladies liés aux HPV en France. Elle permet aussi de "dégenrer" cette vaccination. Cependant, il reste essentiel d'augmenter coûte que coûte la couverture vaccinale contre les HPV pour envisager la quasi-élimination des cancers HPV induits d'ici à 2100, comme envisagé par l'OMS. ■

*A. Gagneux-Brunon déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD (participation à des symposiums sur la vaccination contre le HPV); pas de rémunération personnelle.*

## Références bibliographiques

1. OMS. Un avenir où le cancer du col de l'utérus n'existerait plus : pour la première fois, le monde s'engage à éliminer un cancer. 2020. <https://www.who.int/fr/news/item/17-11-2020-a-cervical-cancer-free-future-first-ever-global-commitment-to-eliminate-a-cancer>
2. Qendri V et al. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment. *Lancet Public Health* 2020;5(11):e592-e603.
3. EPI-PHARE, épidémiologie des produits de santé. Covid-19 : usage des médicaments de ville en France. 2021. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6/>
4. Nguyen-Huu NH et al. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine* 2020;38(6):1315-31.
5. Joura EA et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8):711-23.
6. Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD009069.
7. Lei J et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 2020;383(14):1340-8.
8. Joura EA et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.
9. Patel C et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* 2018;23(41):1700737.
10. Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394(10197):497-509.
11. Palefsky JM et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576-85.
12. Mariz FC et al. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Infect Dis* 2021;21(10):1458-68.
13. Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA* 2016;316(22):2411-21.
14. Boey L et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine in solid organ transplant recipients and adults infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis* 2021;73(3):e661-e671.
15. FUTURE I/III Study Group; Dillner J et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
16. Toor J et al. Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world. *ELife* 2021;10:e67635.
17. Phillips A et al. Adverse events following HPV vaccination: 11 years of surveillance in Australia. *Vaccine* 2020;38(38):6038-46.