

# Vaccination anti-HPV : un état des lieux

## Anti-HPV vaccination: An overview

Maud Marchand  
Sabrina Da Costa

Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, Centre de référence des pathologies gynécologiques rares, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15  
<Maud.marchand28@gmail.com>

**Résumé.** Le cancer du col de l'utérus est le 11<sup>e</sup> cancer chez la femme. Il est principalement lié à une infection par un virus de la famille des papillomavirus humains (HPV). Ils sont à l'origine de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente et on estime qu'environ 80 % des femmes rencontreront l'HPV au cours de leur vie sexuelle. En France, la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col repose sur la vaccination et le dépistage par frottis cervico-utérin pour toutes les femmes de 25 à 65 ans. Cette vaccination est recommandée chez toutes les filles de 11 à 14 ans (schéma 2 injections) avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus (schéma 3 injections). Elle prévient environ 70 % des infections (90 % avec le Gardasil 9<sup>®</sup>) en cause dans les cancers du col de l'utérus et permet de réduire significativement les lésions pré cancéreuses. Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés sont des réactions bénignes et ne doivent donc pas remettre en cause la balance bénéfices/risques de cette vaccination. En France la couverture vaccinale est insuffisante et l'ensemble des professionnels de santé doivent s'engager pour obtenir l'efficacité préventive attendue.

**Mots clés :** HPV, vaccination, prévention, cancer du col

**Abstract.** Cervical cancer is the 11th most common cancer among women. It is mainly due to an infection by a virus from the human Papillomavirus (HPV) family. They cause the most common sexually transmitted infection, and it is estimated that some 80 % of women will experience HPV during their sex life. In France, the prevention of precancerous and cancerous cervical lesions is based on vaccination AND cervical cervix screening for all women aged 25 to 65. This vaccination is recommended for all girls aged 11 to 14 (schema 2 injections) with a possible catch up until age 19 (schema 3 injections). It prevents about 70% of the infections (90% with Gardasil 9<sup>®</sup>) involved in cervical cancer and significantly reduces precancerous lesions. The most frequently reported adverse events are benign reactions and should not compromise the benefit-risk balance of this vaccination. In France, vaccination coverage is insufficient and all health professionals must commit to achieve the expected preventive efficacy.

**Key words:** HPV, vaccination, prevention, cervical cancer

## Épidémiologie du cancer du col de l'utérus et des papillomavirus humains (HPV)

En France, le cancer du col de l'utérus est le 11<sup>e</sup> cancer chez la femme, avec une projection d'incidence de 2 835 nouveaux cas et 1 084 décès pour l'année 2017. Le pic d'incidence se situe autour de 40 ans [1].

C'est un cancer dont la survie nette standardisée à 5 ans est de 65 % et à 10 ans de 58 % pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 2010 [2].

Il est, le plus souvent, lié à une infection par un virus de la famille des papillomavirus humains (HPV). Il en existe plus de 150

dont une quarantaine a un tropisme muqueux préférentiel. Ils sont à l'origine de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde [3]. La transmission se fait par contact direct peau à peau ou avec les muqueuses, le plus souvent lors des rapports sexuels avec ou sans pénétration. Le préservatif peut limiter le risque d'infection mais n'assure qu'une protection partielle. La plupart des hommes et des femmes ayant une activité sexuelle seront infectés à un moment de leur vie. En effet, on estime qu'environ 80 % des femmes rencontreront les HPV au cours de leur vie sexuelle. La période de contamination se situe au tout début de l'activité sexuelle, le plus souvent dans les cinq années suivant les premiers rapports [4, 5].

mtp

Tirés à part : M. Marchand

Dans la majorité des cas, les HPV s'éliminent naturellement en 1 à 2 ans après la contamination. Toutefois, dans 10 % des cas, cette infection persiste et peut être à l'origine de lésions précancéreuses au niveau des cellules du col de l'utérus.

Ces lésions peuvent soit régresser, soit persister ou évoluer vers un cancer du col de l'utérus (figure 1).

En France, 31 000 lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus sont dépistées chaque année et peuvent faire l'objet de gestes chirurgicaux, avec parfois des retentissements importants sur l'avenir obstétrical de la femme [4, 6, 7].

Ces virus se répartissent en HPV à « haut risque » (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 66) ou à « faible risque » (dont les types 6 et 11) oncogène. Les HPV dits à « faible risque » oncogène sont le plus souvent responsables de condylomes dont la prise en charge n'est pas toujours simple.

Les HPV oncogènes seraient responsables d'environ 5 % des cancers diagnostiqués au niveau international. Ils sont responsables de quasiment 100 % des cancers du col de l'utérus mais sont également en cause dans la survenue d'autres cancers plus rares de la sphère ano-génitale (vulve, vagin, pénis et anus) et ORL. Parmi ces HPV à haut risque, les HPV 16 et 18 sont les HPV le plus fréquemment responsables des cancers : 50 % des lésions précancéreuses de haut grade, 70 % des cancers du col de l'utérus et 80 % des cancers anaux [4, 8-13].

## La vaccination

En France, la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur la vaccination

et le dépistage par frottis cervico-vaginal pour toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, qu'elles soient vaccinées ou non [14]. La vaccination est le seul outil de prévention primaire et constitue le moyen le plus efficace pour prévenir les infections à HPV oncogènes responsables de la plupart des lésions précancéreuses et des condylomes.

Les dernières données de protections vaccinales à 6 ans montrent une efficacité maximale de 95 % pour les HPV 16, 18, 11 et 6 [15, 16]. Une revue de la *Cochrane Library*, publiée en mai 2018, confirme l'efficacité du vaccin dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les adolescentes et les femmes jeunes de 15 à 24 ans. Cette efficacité est d'autant plus importante chez les patientes dont le statut HPV est négatif avant la vaccination. On retrouve une diminution des CIN 2+ de 287 à 106/10 000 (RR : 0,37 (IC 95 % 0,25 à 0,55)) chez les patientes indemnes de tout HPV à haut risque avant la vaccination. En ce qui concerne les lésions associées aux HPV 16 et 18, ils observent une diminution des CIN2+ de 164 à 2/10 000 (RR : 0,01 (IC 95 % 0 à 0,05)) et des CIN3+ de 70 à 0/10 000 (RR : 0,10 (IC 95 % 0,01 à 0,82)) [17].

Actuellement en France, il existe trois vaccins contre les papillomavirus :

- Cervarix® : vaccin bivalent (protège des infections par les HPV 16 et 18).
- Gardasil® : vaccin quadrivalent (protège des infections par les HPV 16, 18, 11 et 6).
- Un nouveau vaccin Gardasil 9®, inscrit dans le calendrier vaccinal 2018, est disponible sur le marché français depuis fin août 2018. Il protège des infections par HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 responsables de 90 % des cancers du col de l'utérus (versus 70 % pour les autres vaccins) et de 80 % des lésions précancéreuses de haut grade. Il est recommandé que les jeunes filles et

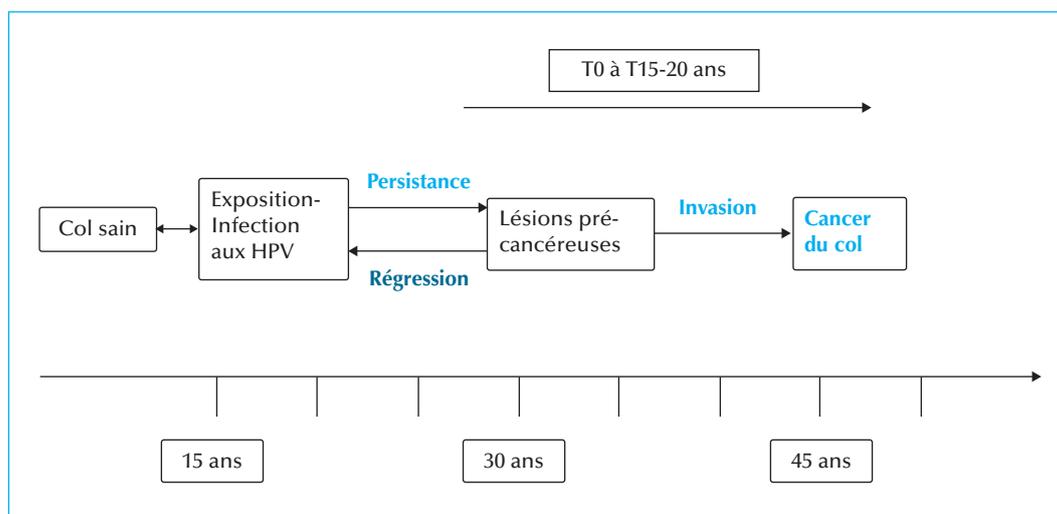


Figure 1. Histoire naturelle de l'HPV et cancer du col de l'utérus.

**Tableau 1. Schéma vaccinal. A) Schéma vaccinal à 2 injections à 6 mois d'intervalle (d'après [15, 18, 19]). B) Schéma vaccinal de rattrapage à 3 injections à 0-2-6 mois (d'après [15,18,19]).**

A)	Gardasil®	Cervarix®	Gardasil 9®
1 <sup>re</sup> injection	Entre 11 et 13 révolus	Entre 11 et 14 ans révolus	Entre 11 et 14 ans révolus
2 <sup>e</sup> injection	À 6 mois	À 6 mois	À 6 mois
B)	Gardasil®	Cervarix®	Gardasil 9®
1 <sup>re</sup> injection	Entre 14 et 19 ans	Entre 15 et 19 ans	Entre 15 et 19 ans
2 <sup>e</sup> injection	À 2 mois	À 2 mois	À 2 mois
3 <sup>e</sup> injection	À 4 mois de la 2 <sup>e</sup> injection	À 4 mois de la 2 <sup>e</sup> injection	À 4 mois de la 2 <sup>e</sup> injection

jeunes femmes non antérieurement vaccinées reçoivent le Gardasil 9® [18, 19] (tableau 1).

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans. Elle est d'autant plus efficace lorsque les jeunes filles n'ont pas été exposées au risque d'infection par le papillomavirus. L'une des doses peut être coadministrée avec le rappel de la vaccination Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche (DTPCoq) prévu à cet âge ou avec le vaccin contre l'hépatite B.

Le rattrapage vaccinal est remboursé jusqu'à 19 ans révolus, cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début des premiers rapports sexuels.

Aucune étude n'ayant évalué l'interchangeabilité des vaccins Cervarix®, Gardasil® et Gardasil 9® en termes d'efficacité, d'immunogénicité ou de tolérance, un schéma vaccinal initié doit être poursuivi avec le même vaccin. De plus, la vaccination par Gardasil 9® n'est pas recommandée chez les personnes ayant reçu un schéma complet avec Cervarix® ou Gardasil®.

Une ampoule de vaccin pour une injection coûte 120,39 euros pour Gardasil®, 109,32 euros pour Cervarix® et 135,68 euros pour Gardasil 9® : 65 % du coût est pris en charge par l'Assurance-Maladie. Le coût restant est remboursé par les organismes de mutuelle. Pour les personnes qui bénéficient de la CMUc, la prise en charge est à 100 % [20, 21].

En France, la couverture vaccinale est malheureusement très faible et bien en dessous des objectifs fixés par les autorités. Fin 2015, seulement 19 % des jeunes filles de 16 ans avaient reçu une vaccination complète [22]. Le Plan cancer 2014-2019 fixe comme objectif 60 % de couverture vaccinale en France [23].

Ce taux de couverture vaccinale est déjà largement obtenu dans d'autres pays (tableau 2), et notamment en Australie où environ 80 % des jeunes filles ont reçu une dose et 70 % les trois doses. La politique vaccinale est différente avec une vaccination à l'école de tous les enfants, garçons et filles, entre 11 et 13 ans. Trois ans après l'introduction du programme de vaccination en 2011 dans

**Tableau 2. Couverture vaccinale dans le monde (d'après [4, 22, 24, 26-28]).**

Pays	Pourcentage de couverture vaccinale
France	19 %
Australie	80 %
Danemark	85 %
Angleterre	87 %
Portugal	85 %
États-Unis	42 %

ce pays, une diminution de l'incidence des lésions cervicales de haut grade (CIN2/CIN3/adénocarcinome) a été observée chez les filles de moins de 18 ans : - 0,38 (Intervalle de confiance à 95 %, IC95 %, - 0,61, - 0,16) [24]. Le taux de condylomes chez les femmes de moins de 21 ans est quant à lui passé de 19 % à 1,9 % ; ces taux ont également diminué chez les hommes [4, 25].

Au Danemark, où la couverture vaccinale actuelle est supérieure à 85 %, on retrouve également une réduction significative du risque de lésions cervicales de haut grade chez les femmes vaccinées par rapport à celles non vaccinées, avec respectivement un hazard ratio à 0,27 (IC95 % 0,10-0,67) versus 0,56 (IC95 % 0,37-0,84) [26].

Comment expliquer cette mauvaise couverture vaccinale en France ? De nombreuses explications sont possibles :

- La « peur des vaccins », la crainte des effets secondaires. Ce phénomène en augmentation est très largement favorisé par les lobbies anti vaccin qui malgré leur faible nombre, réussissent une communication très large.
- Une population initialement ciblée entre 14 et 23 ans, qui consulte peu et pour qui il est donc plus difficile de mettre en place des mesures de prévention primaire.

- Un vaccin initialement non intégré au calendrier vaccinal.
- Un manque de connaissance vis-à-vis des infections à HPV et leurs complications.
- La difficulté à aborder la sexualité ou le risque de maladies sexuellement transmissibles avec les parents d'enfants si jeune.
- Le coût en l'absence de complémentaire santé, avec un reste à charge de 100 à 150 euros par jeune fille vaccinée.

Depuis, le calendrier vaccinal a été modifié et la vaccination anti-HPV y est intégrée et associée au rappel DTPCoq. En intégrant le vaccin HPV au calendrier vaccinal, avançant ainsi l'âge de la population cible, il sera probablement plus facile de se soustraire à la problématique de la sexualité difficile à aborder en consultation [25, 29].

On espère que ces modifications permettront d'obtenir une meilleure couverture vaccinale. Une meilleure communication avec les patientes et leur famille, concernant l'intérêt de cette vaccination et la sécurité des vaccins, semble indispensable.

Il est licite de se poser la question de la vaccination chez les garçons. En effet, la population masculine constitue avec la population féminine le réservoir de cette infection et est également concernée par les cancers secondaires aux infections par HPV (cancer anal, pénien et de la sphère ORL).

Comme rappelé plus haut, dans certains pays, Australie, Canada, États-Unis et Autriche, la vaccination est aussi recommandée chez les garçons.

Dans le contexte actuel en France, la vaccination de tous les garçons n'est pour le moment pas considérée comme pertinente d'un point de vue de santé publique par les hautes autorités. Seule la vaccination des hommes homosexuels est proposée jusqu'à l'âge de 26 ans [30]. Par ailleurs, le Haut Conseil de Santé Publique recommande la vaccination contre les infections à papillomavirus humains chez les personnes immunodéprimées des deux sexes. Ces personnes sont plus à risque d'être infectées par le papillomavirus, par exemple, l'incidence des infections à HPV est 17 fois plus élevée chez les patients transplantés solides que chez les personnes immunocompétentes, avec un risque plus élevé d'évolution néoplasique [31].

## Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont identiques à ceux des vaccins couramment utilisés entre 9 et 26 ans, et sont des réactions bénignes (douleur au site d'injection, céphalée, fièvre et nausée). L'Agence nationale de sécurité du médicament et

la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés ont réalisé une étude pharmaco-épidémiologique sur le lien entre vaccin anti-HPV et risque de maladies auto-immunes. Cette étude publiée le 13 septembre 2015 n'observe pas plus de maladies auto-immunes (toutes maladies auto-immunes confondues) dans le groupe des jeunes filles vaccinées contre les HPV comparativement à celui des jeunes filles non vaccinées (HR ajusté : 1,07 (IC95 % 0,99-1,16)).

Une association statistiquement significative a été observée entre la vaccination anti-HPV et le syndrome de Guillain-Barré : HR ajusté : 4,00 (IC95 % 1,84-8,69) [32]. Mais ce résultat a été infirmé par deux études, britannique et américaine, basées sur d'importantes cohortes, et qui excluent un risque supérieur à 1 cas par million de doses injectées [33, 34].

La faible fréquence de ces événements ne doit donc pas remettre en cause la balance bénéfices/risques de cette vaccination qui réduit de manière importante le risque d'infection contre certains papillomavirus.

## Conclusion

La vaccination anti-HPV doit être proposée à toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans et jusqu'à 19 ans révolus pour le rattrapage vaccinal. La couverture vaccinale est insuffisante en France et il est important que l'ensemble des professionnels de santé se mobilise.

Cette vaccination permet de réduire de manière importante les infections à HPV et les lésions pré cancéreuses du col de l'utérus, ce qui à long terme permettra, en toute logique, de diminuer le nombre de cancers du col.

### Points à retenir

- L'infection à HPV est la principale cause de cancer du col de l'utérus.
- La vaccination HPV prévient environ 70 % des infections en cause dans les cancers du col de l'utérus (90 % pour le vaccin non valent).
- La vaccination HPV est recommandée chez toutes les filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus.
- La vaccination HPV n'est pas associée à un sur risque de maladies auto-immunes.
- La couverture vaccinale en France est insuffisante et l'ensemble des professionnels de santé doivent s'engager pour obtenir l'efficacité préventive attendue par la vaccination.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

### Références

1. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>.
2. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>.
3. Bosch FX, Broker TR, Forman D, *et al.* Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine* 2013 ; 31(Suppl. 7) : H1-31.
4. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Decryptages/L-essentiel-sur-la-vaccination-contre-les-infections-liees-au-papillomavirus-humains-HPV>.
5. Gavillon N, Vervae H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Que-reux C. How did I contract human Papillomavirus (HPV)? *Gynecol Obstet Fertil* 2010 ; 38(3) : 199-204.
6. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_col\\_uterus\\_2013-30-08\\_vf\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08_vf_mel.pdf).
7. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/argumentaire\\_recommandations\\_depistage\\_cancer\\_du\\_col\\_de\\_luterus.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/argumentaire_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf).
8. Forman D, De Martel C, Lacey CJ, *et al.* Global burden of human papillomavirus and related Diseases. *Vaccine* 2012 ; 30(Suppl. 5) : F12-23.
9. Munoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *NEJM* 2003 ; 348(6) : 518-27.
10. Lee LY, Garland SM. Human Papillomavirus vaccination: The population impact. *F1000Research* 2017 ; 6 : 866.
11. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, *et al.* EDITH study group. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008 ; 122(2) : 428-32.
12. Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC, *et al.* EDiTh Study Group. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: A Large French National Study (EDiTh IV). *Clin Infect Dis* 2008 ; 47(5) : 610-5.
13. Monsonogo J, Cox JT, Behrens C, *et al.* Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical pre-cancerous lesions in a large U.S. screening population : data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2015 ; 137(1) : 47-54.
14. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-depistage-par-frottis-cervico-uterin>.
15. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-le-cancer-du-col-de-l-uterus>.
16. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, Parent Du Chatelet I, pour le groupe CH1aHPV. Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination on Prevalence of Vaccine Genotypes in Young Sexually Active Women in France. *J Infect Dis* 2017 ; 215(5) : 757-63.
17. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Library, Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No. : CD009069. DOI : 10.1002/14651858.CD009069.
18. [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf).
19. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>.
20. <http://vidal.ap-hop-paris.fr/showProduct.html?productId=82527>.
21. <http://vidal.ap-hop-paris.fr/showProduct.html?productId=76438>.
22. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>.
23. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>.
24. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: An ecological study. *Lancet* 2011 ; 377(9783) : 2085-92.
25. Heard I, Floret D. Vaccins contre les papillomavirus humains (HPV) Dernières recommandations du Haut conseil de la santé publique, et premiers résultats cliniques et virologiques. *Médecine/sciences* 2013 ; 29 : 1161-6.
26. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia—nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst* 2014 ; 106(3) : djt460.
27. Public Health England. Vaccine uptake guidance and the latest coverage data. <http://www.gov.uk/government/collections/vaccine-uptake> 12/11/2016.
28. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/PRT.pdf>.
29. Haut Conseil de Santé Publique HCSP, Place du vaccin Gardasil 9 dans la prévention des infections à papillomavirus humains, avis et rapport, février 2017.
30. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553> Haut Conseil de la santé publique AVIS relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes 19 février 2016.
31. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.
32. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ea5e12b9c18ae41c2b8163ae5d7cb6f3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea5e12b9c18ae41c2b8163ae5d7cb6f3.pdf).
33. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017 ; 35(13) : 1729-32.
34. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/fr/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/fr/).