

10 ARGUMENTS CLÉS SUR LA VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS LIÉES AUX PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

1. Les infections liées aux papillomavirus humains (HPV) sont très fréquentes et peuvent évoluer vers un cancer.

Les HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus fréquentes, contractées généralement au tout début de la vie sexuelle, même sans pénétration. La plupart des hommes et des femmes ayant une activité sexuelle seront infectés à un moment de leur vie. Ces virus sont responsables chez la femme comme chez l'homme de verrues anogénitales, de papillomatoses respiratoires récurrentes, de lésions pré-cancéreuses et de cancers. Si les infections à HPV disparaissent généralement en quelques mois, une petite proportion peut persister et évoluer vers un cancer.

Il existe près de 200 types de HPV dont certains sont à haut risque oncogène : il s'agit principalement des HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. Le type 16 est en particulier responsable de la plupart des cancers HPV-induits chez les humains.

2. Chaque année en France, 6 300 nouveaux cas de cancers sont causés par les papillomavirus :

- **100 % des cancers du col de l'utérus sont dus aux infections liées aux HPV ;**
- **Plus de 25 % des cancers provoqués par les HPV surviennent chez les hommes.**

Ces maladies concernent majoritairement les femmes avec 4 580 nouveaux cas de cancers par an¹ dont :

- 2 917 cancers du col de l'utérus : on sait aujourd'hui que **100 % de ces cancers sont HPV-induits**,
- 187 cancers de la vulve et du vagin,
- 1 097 cancers de l'anus,
- 361 cancers de la sphère ORL.

S'ajoutent à ces cancers des lésions pré-cancéreuses :

- 30 000 du col de l'utérus,
- De 2 500 à 3 000 de la vulve, du vagin et de l'anus.

Un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme soit 1 753 nouveaux cas par an dont :

- 1 182 cancers de la sphère ORL, majoritairement représentés par les cancers de l'oropharynx (environ 1 059 cas) ;
- 360 cas de cancers de l'anus. Les taux d'incidence sont plus élevés chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), en particulier chez ceux qui sont

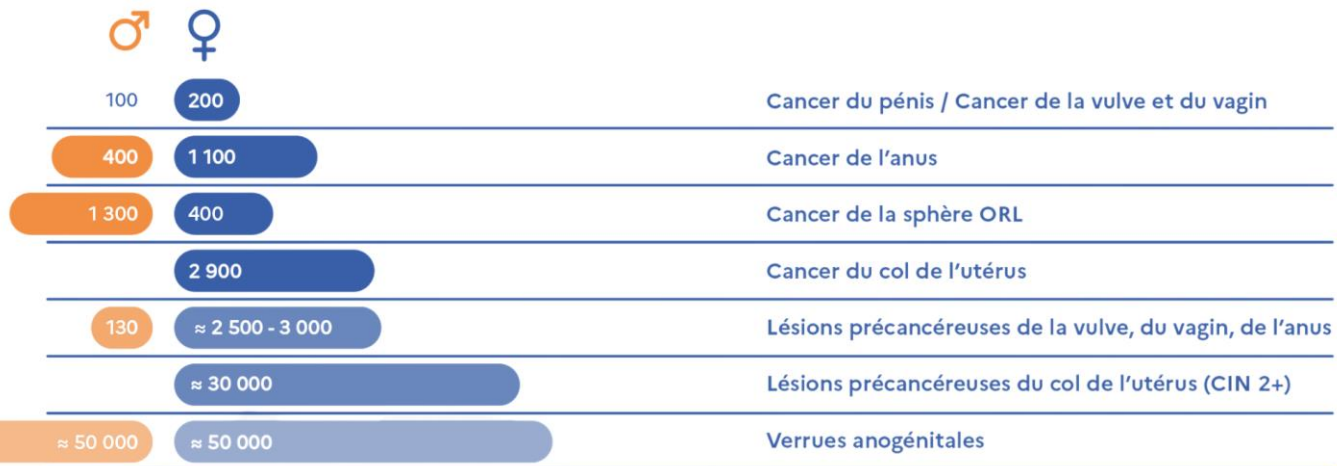
¹ Source HAS – Année 2015

séropositifs au VIH; ces derniers présentant un risque 100 fois plus élevé par rapport aux hommes en population générale ;

- et 90 cas de cancers du pénis.

S'ajoutent à ces cancers 130 lésions pré-cancéreuses de l'anus.

Nombre de maladies HPV induites chez les femmes et les hommes en France en 2015
(d'après Shield et al., 2018)*



*Ces chiffres ont été arrondis.

Les virus HPV sont également responsables de verrues anogénitales qui sont très fréquentes chez la femme comme chez l'homme (environ 100 000 individus touchés chaque année) et qui peuvent affecter négativement leur qualité de vie, notamment leur vie sexuelle, et favoriser l'exclusion sociale. Ces verrues sont bénignes mais récidivantes et leur prise en charge est particulièrement douloureuse. Les virus HPV causent également la papillomatose respiratoire récurrente, une maladie rare qui peut provoquer une dysphonie et des troubles respiratoires, en particulier chez l'enfant.

3. Elargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons pour augmenter la protection contre les cancers.

Le vaccin Gardasil 9®, recommandé pour tout démarrage de schéma vaccinal depuis 2019, protège des infections par HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

Les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 sont responsables de :

90 % des cancers du col de l'utérus

70 % des cancers du vagin

40 % des cancers de la vulve

85 % des cancers de l'anus

60 % des cancers du pénis

et de 80 % des lésions précancéreuses de haut grade.

Les HPV 6 et 11 sont responsables des verrues génitales ou condylomes.

Chaque année, plus de 6 000 cancers diagnostiqués ont pour origine une ou plusieurs infections par les HPV. Si les femmes sont les plus concernées par les cancers liés aux HPV, un quart de ces cancers touche les hommes.

La vaccination contre les papillomavirus humains est recommandée chez :

- les adolescents² de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus ;
- les immunodéprimés des deux sexes ;
- et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), jusqu'à 26 ans.

L'extension aux garçons figure dans le calendrier vaccinal publié en mars 2020. La recommandation est applicable au 1^{er} janvier 2021.

4. La vaccination contre les infections liées aux HPV est un moyen complémentaire au dépistage par prélèvement cervico-utérin (frottis) pour éradiquer le cancer du col de l'utérus.

Les vaccins ne protégeant pas contre tous les HPV responsables des cancers du col, **la stratégie de prévention globale du cancer du col de l'utérus s'appuie sur une complémentarité entre vaccination et dépistage par prélèvement cervico-utérin (frottis)**. Cet examen de dépistage doit être réalisé à intervalles réguliers chez les femmes vaccinées ou non, à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans. Depuis 2018, un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été mis en place.

En Australie et en Nouvelle-Zélande, l'organisation du dépistage et de la vaccination met totalement à profit la complémentarité entre les deux stratégies de prévention : dans ces pays, près de 80 % des jeunes filles sont vaccinées contre les HPV depuis 2007-2008. Une modélisation leur permet d'envisager, grâce à l'efficacité du vaccin nonavalent, la disparition quasi complète du cancer du col de l'utérus à l'horizon 2034³.

² La HAS recommande une vaccination de toutes les filles et de tous les garçons de 11 à 14 révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus. L'extension aux garçons figure dans le calendrier vaccinal publié en mars 2020. La recommandation sera applicable au 1er janvier 2021. Consulter le calendrier vaccinal sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2020.pdf

³ Hall MT, Simms KT, Lew JB. Et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modeling study. Lancet Public Health 2019;4:e19-e27

La mise en œuvre du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus répond à plusieurs objectifs :

- réduire le nombre de nouveaux cas de cancer détectés chaque année et le nombre de décès ;
- atteindre 80 % des femmes concernées ;
- réduire les inégalités d'accès au dépistage.

Pour favoriser la participation des femmes, les professionnels de santé en charge du suivi gynécologique occupent un rôle clé : gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes sont invités à expliquer à leurs patientes les enjeux de ce dépistage.

Pour les accompagner dans leur pratique, l'Institut a développé un nouvel outil interactif⁴ permettant de visualiser les étapes de leur intervention lors de ce dépistage.

5. La vaccination contre les infections liées aux HPV est aussi un moyen de lutte contre certains cancers pour lesquels il n'existe pas de dépistage.

Le vaccin Gardasil 9® est indiqué pour l'immunisation active des filles et garçons contre :

- les lésions précancéreuses et/ou cancers du col de l'utérus, **mais aussi de la vulve, du vagin et de l'anus pour lesquels il n'existe pas de dépistage** ;
- les verrues génitales (condylomes acuminés).

Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, La vaccination est recommandée depuis 2016 **pour la prévention des lésions anales précancéreuses et cancéreuses pour lesquelles il n'existe pas de dépistage.**

6. Les vaccins ont un profil de tolérance satisfaisant.

Le profil de tolérance de ces vaccins repose sur une surveillance de plus de 10 ans (13 ans) de commercialisation avec plus de 300 millions de doses distribuées dans le monde. Pour rappel, cette surveillance en « vie réelle » vient après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le profil de sécurité des vaccins chez l'homme est similaire à celui observé chez la femme.

La large utilisation de ces vaccins au niveau international, ainsi que les études menées dans de nombreux pays, ont confirmé le profil de sécurité des vaccins anti-HPV et n'ont pas mis en évidence d'éléments remettant en cause leur balance bénéfices-risques.

La typologie des effets indésirables post-vaccinaux les plus fréquemment observés est conforme à celle décrite dans les résumés des caractéristiques du produit de ces vaccins au moment de leur mise sur le marché en France. Ils sont comparables à ceux observés avec les autres vaccins.

⁴ <https://depistagecoluterus.e-cancer.fr/>

Des syndromes douloureux régionaux complexes et des syndromes de tachycardie posturale orthostatique ont été rapportés essentiellement à l'étranger sans qu'un lien avec la vaccination n'ait été établi.

En France, une étude menée sur près de 2 millions de jeunes filles à partir des données de l'Assurance maladie a confirmé que ces vaccins n'entraînaient pas de sur-risque de maladies auto-immunes (MAI) et de sclérose en plaque. Les signaux identifiés dans cette étude, tels que le risque de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ont été investigués et n'ont pas été corroborés par les études comparables menées dans plusieurs pays.

Enfin, **côté OMS** :

A sa demande, le Comité consultatif pour la sécurité des vaccins (GACVS) a étudié en profondeur toutes les études réalisées sur les vaccins HPV, incluses les données de pharmacovigilance et conclut en juin 2017 que ces vaccins étaient « extrêmement sûrs et fiables ».

L'organisation reconnaît, du point de vue de la santé publique, l'excellent profil d'innocuité des 3 vaccins qui offrent une immunogénéicité et une efficacité potentielle et réelle comparables pour la prévention du cancer du col de l'utérus, principalement causé par les HPV de type 16 et 18.

7. L'efficacité des vaccins sur les lésions précancéreuses est démontrée, y compris dans la durée.

La [première observation d'une association entre vaccination et réduction du risque de cancer du col de l'utérus](#) a été publiée à partir du registre de cancers suédois en 2020. Sur la période 2006-2017, l'observation des cancers survenus chez les femmes âgées de 10 à 30 ans a permis de mettre en évidence un risque de cancer invasif du col de l'utérus inférieur chez les jeunes femmes ayant reçu à minima une dose de vaccin quadrivalent contre les HPV (ratio d'incidence en analyse multivariée : 0.37 (95% CI, 0.21 to 0.57)) avec un réduction plus marquée chez celles vaccinées avant l'âge de 17 ans (ratio d'incidence en analyse multivariée : 0.12 (95% CI, 0.00 to 0)).

L'évaluation de l'efficacité des vaccins sur la réduction des lésions précancéreuses montre elle aussi leur efficacité. **Et c'est particulièrement le cas dans les pays où le taux de couverture vaccinale est élevé.**

Une méta-analyse récente des programmes de vaccination des filles à l'étranger a montré une réduction de 83% [75%-89%] des verrues génitales chez les filles âgées de 15 à 19 ans. La même analyse a rapporté une réduction de 51% [42%-58%] des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les filles âgées de 15 à 19 ans et une réduction de 31% [16%-43%] chez les femmes âgées de 20 à 24 ans. Les résultats d'études menées par certains pays dont l'Australie (*cf. l'argument 9*) vont dans ce même sens.

Concernant **la durée de la protection des vaccins anti-HPV**, celle-ci a surtout été évaluée pour les lésions du col utérin puisqu'il s'agit de leur première indication.

Les données montrent que l'efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent contre les lésions précancéreuses reste stable durant au moins 4 ans (i.e. la durée moyenne de suivi de la plupart des études).

Dans l'étude d'extension à long terme menée chez les femmes âgées de 16 à 23 ans avec le vaccin quadrivalent (analyse perprotocole), une protection durable a été statistiquement démontrée pour les lésions précancéreuses du col de l'utérus de haut grade jusqu'à environ 14 ans (suivi médian de 11,9ans).

Pour le vaccin nonavalent, après 5,9 ans de suivi médian, une persistance de la réponse immunitaire (90 à 99 % des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV) et de l'efficacité vaccinale (aucun cas de lésion précancéreuse ou de verrues génitales) a été observée chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec trois doses du vaccin nonavalent. De même, chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec le vaccin nonavalent, après 4,4 ans de suivi médian, 78 à 100 % des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV et aucun cas de lésion précancéreuse liée à HPV n'a été observé.

8. La couverture vaccinale en France est insuffisante et préoccupante d'un point de vue de santé publique. Si la vaccination des filles reste prioritaire, la vaccination des garçons est un nouveau levier.

En 2018, **seules 24 % des jeunes filles ont reçu un schéma vaccinal complet.**

→ **Ce taux de couverture ne permet pas d'offrir une protection optimale de la population française vis-à-vis des maladies induites par les infections HPV, en premier lieu les cancers du col de l'utérus.**

L'élargissement de la vaccination contre les HPV aux garçons permettra, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission au sein de la population générale, et ainsi de mieux protéger les garçons et les hommes, mais aussi de mieux protéger les filles et les femmes non vaccinées.

D'un point de vue éthique, la vaccination des garçons est un élément qui contribue à réduire les inégalités hommes-femmes en matière de prévention en santé, en permettant aux jeunes garçons de participer à la baisse globale de la transmission des papillomavirus et de se protéger eux-mêmes contre les maladies les concernant. Selon une étude menée par l'INCa et la HAS, l'élargissement de la vaccination aux garçons constitue un levier majeur auprès des parents.

Concernant la population à risque des **hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH)**, les enquêtes récentes estiment **la couverture vaccinale entre 15 et 18 % parmi ceux en âge d'être vaccinés.**

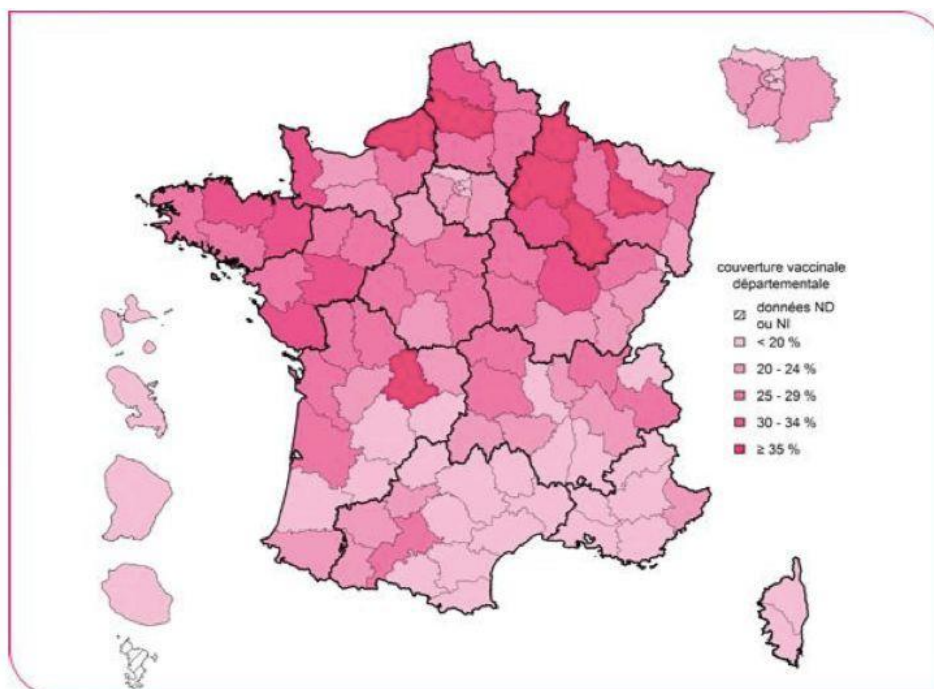
Par ailleurs, les HSH ne peuvent bénéficier de l'immunité de groupe résultant de la seule vaccination des jeunes filles.

La vaccination des jeunes filles et garçons simplifie aussi la proposition vaccinale à l'ensemble des publics, en particulier à un âge où l'orientation sexuelle n'est pas encore connue ou affirmée.

L'augmentation de la couverture vaccinale des filles reste la priorité au regard du poids que fait encore peser le cancer du col de l'utérus sur la mortalité.

Cette couverture vaccinale reste très inférieure à l'objectif de 60 % qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019. Si cet objectif de 60 % de couverture vaccinale avait été atteint et se poursuivait pendant 70 ans, la vaccination des filles seules aurait permis d'éviter à long terme entre 76 % et 100 % des infections à HPV causées par les quatre génotypes du vaccin quadrivalent Gardasil® (selon le génotype) chez les filles et entre 60 % et 100 % des infections chez les garçons hétérosexuels selon une modélisation réalisée à partir des données internationales.

Une modélisation de l'Institut national du cancer publié en 2018 montre que l'atteinte d'une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination diminuerait le risque de cancer de l'utérus de 32 % par rapport à la situation actuelle dans l'hypothèse d'une protection de 20 ans du vaccin et permettrait d'éviter par cohorte de jeune femme : 2 347 lésions précancéreuses (CIN2/3) diagnostiquées, 377 cancers du col de l'utérus, 139 décès par cancer du col de l'utérus. Le scénario « correction des inégalités et atteinte d'une couverture vaccinale de 70 % » est plus efficient que le scénario couverture vaccinale 85 %, montrant la nécessité de mener une politique de lutte contre les inégalités de santé dans ce domaine en particulier.



Couverture vaccinale par département du vaccin HPV selon le "schéma complet" à 16 ans, 2018. (Source : SNDS-DCIR. Traitement : Santé publique France, mise à jour au 31 décembre 2018.)

9. Dans les pays où la couverture vaccinale est élevée (égale ou supérieure à 60%), les bénéficiaires sont là!

En 2016, 86 pays ont introduit cette vaccination au niveau national ou régional⁵.

En 2018, tous les pays d'Europe ont introduit la vaccination contre les HPV dans leurs programmes nationaux, soit dans le cadre de recommandations incluant filles et/ou garçons soit uniquement chez les filles.

Des couvertures vaccinales supérieures à 60 % sont observées en Autriche, dans la région des Flandres en Belgique, en Espagne, au Portugal, en Finlande, en Hongrie, en Islande, à Malte, en Norvège, en Suède et au Royaume-Uni.

⁵ Gallagher KE, La Montagne DS, Watson-Jones D. Status of HPV vaccine introduction and barriers. *Vaccine* 2018;36:4761-7.

Une méta-analyse récente des programmes de vaccination des filles à l'étranger a montré une réduction de 83 % [75 %-89 %] des verrues génitales chez les filles âgées de 15 à 19 ans. La même analyse a rapporté une réduction de 51 % [42 %-58 %] des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les filles âgées de 15 à 19 ans et une réduction de 31 % [16 %-43 %] chez les femmes âgées de 20 à 24 ans.

Les résultats d'études menées par certains pays soulignent ces mêmes bénéfices :

Ainsi, **en Suède**, l'efficacité vaccinale de la vaccination complète (3 doses) contre les CIN2+ et CIN3+ (quel que soit le type de HPV) a été estimée à respectivement 64 % et 72 % chez les jeunes femmes ayant initié la vaccination avant 17 ans⁶.

En **Australie**, la recommandation de vacciner les filles date de 2007 et celle des garçons de 2013. La couverture vaccinale d'au moins 80 % a permis une réduction de plus de 77 % des génotypes responsables de 75 % des cancers du col de l'utérus, et une diminution de plus de 50% de l'incidence des lésions précancéreuses cervicale de haut grade chez les jeunes filles de moins de 20 ans. L'efficacité vaccinale de la vaccination complète contre les lésions CIN2 et CIN3/AIS (quel que soit le type de HPV) était respectivement de 30 % et 47,5 % mais elle variait selon le groupe d'âge considéré (avec une efficacité maximale de 75 % chez les jeunes femmes âgées de 14 ans ou moins au démarrage du programme de vaccination)⁷.

→ **Dans ce pays, le succès de la campagne de vaccination, associée au dépistage, ouvre la perspective d'une éradication du cancer du col de l'utérus d'ici une quinzaine d'année.**

Aux **Etats-Unis**, suite à l'introduction de la vaccination en 2006, et alors que la couverture vaccinale est modérée (de 25 % en 2007 à 60 % en 2014), la détection de lésions de haut grade CIN2+ a diminué de 14,4 % en moyenne par an entre 2007 et 2014 chez les filles âgées de 15 à 19 ans⁸.

Au **Danemark**, suite à l'introduction de la vaccination en 2008/09, entre 2010 et 2013, l'incidence des lésions CIN2+ chez les femmes de 18-20 ans a diminué de 15 % par an⁹.

Quelques exemples de couverture vaccinale dans le monde

	Chez les filles	Chez les garçons
Belgique	90 % (dans la communauté flamande)	
Royaume-Uni	84 % (trois doses, chiffres de 2017-2018)	

⁶ Réf : Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnoo I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. Int J Cancer. 2016;138(12):2867-74.

⁷ Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med. 2013;11:227.

⁸ Réf : Flagg EW, Torrone EA, Weinstock H. Ecological Association of Human Papillomavirus Vaccination with Cervical Dysplasia Prevalence in the United States, 2007-2014. Am J Public Health. 2016;106(12):2211-8.

⁹ Réf : Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. Cancer Causes Control. 2014;25(7):915-22.

Australie	80 %	76 %
Autriche	60-65 %	
Etats-Unis	43 %	31 %
Allemagne	43 % (Chiffres de 2017)	
Danemark	36 % (deux doses, chiffres de 2017)	

10. Les vaccins contre les cancers sont extrêmement rares.

La vaccination contre les HPV est l'une des seules vaccinations existantes contre les lésions précancéreuses et les cancers. Les vaccins ont fait la preuve de leur efficacité.

A l'occasion de la journée mondiale contre le cancer le 4 février 2019, l'OMS a rappelé que la vaccination contre les HPV était "sûre et indispensable" pour éliminer le cancer du col de l'utérus", dénonçant des "rumeurs" sur une prétendue nocivité des vaccins. "Des rumeurs infondées" entravent l'augmentation de la vaccination, qui est pourtant cruciale dans la prévention du cancer du col de l'utérus", s'est alarmée dans un communiqué Elisabete Weiderpass, directrice du Centre international de recherche sur le cancer (Circ/IARC), qui dépend de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)¹⁰.

Quelque 570 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus ont été diagnostiqués dans le monde en 2018, selon les chiffres du Circ/IARC.

310 000 femmes en meurent chaque année, essentiellement dans les pays à bas ou moyens revenus. "C'est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme", a souligné le Circ qui estime que si la prévention ne monte pas en puissance, cette maladie risque de provoquer 460 000 morts par an d'ici 2040.

L'augmentation de la couverture vaccinale en France répond à un double enjeu :

- éradiquer à terme le cancer du col de l'utérus (sur notre territoire, le cancer du col de l'utérus est l'un des seuls dont le pronostic se dégrade, avec 3 000 nouveaux cas détectés au stade invasif et 1 100 décès par an), en associant vaccination et dépistage,
- réduire l'incidence et la mortalité des autres cancers HPV-induits pour lesquels la vaccination est recommandée et pour lesquels il n'existe pas de dépistage (cancers de la vulve, du vagin, de l'anus et du pénis).

Il appartient à chaque professionnel de santé de lutter contre la désinformation sur la vaccination contre les HPV.

¹⁰ https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/fr/