

## Infections à Papillomavirus

### La vaccination protège contre une maladie qui peut être grave

Le Papillomavirus humain (HPV) est l'une des infections transmissibles sexuellement (ITS) les plus répandues en France et dans le monde. La transmission est cependant aussi possible par les mains, la salive et concerne donc toute la population quel que soit ses pratiques sexuelles. Le préservatif ne protège pas complètement contre ces virus. On a recensé de nombreux types de HPV, dont certains peuvent causer des cancers et d'autres lésions cutanées comme les verrues ano-génitales. Dans 60% des cas, l'infection a lieu au début de la vie sexuelle. Selon les estimations, jusqu'à 75 à 80 % des femmes et des hommes sexuellement actifs auront au moins une infection à HPV dans la région ano-génitale durant leur vie, mais la majorité parviendront tôt ou tard à l'éliminer.

Le lien entre cancer et infection HPV a été démontré par le virologue allemand Harald Zur Hausen. Il a reçu pour cela le prix Nobel de Médecine en 2008.

L'infection persistante par les HPV concerne plus de 10% des cas. C'est elle qui peut entraîner la formation de lésions « précancéreuses », en particulier chez la femme au niveau du col de l'utérus. Ce sont ces dernières qui sont recherchées par le dépistage. Pour certains HPV, appelés « à haut risque »<sup>1</sup>, ces lésions peuvent évoluer vers un cancer en dix à vingt ans. Tous les cancers du col sont dus à HPV. HPV est aussi le principal responsable des cancers de la vulve et du vagin. Chez l'homme comme chez la femme ces virus sont aussi responsables de 90% des cancers de l'anus, d'un grand nombre de cancer de la bouche et la gorge. Ils sont responsables de 80-90% des verrues génitales<sup>2</sup>. Chez l'homme ils sont responsables de cancers du gland.

**La prévention des cancers induits par HPV repose sur la vaccination**, qui prévient l'infection par les sérotypes HPV inclus dans le vaccin. Pour le cancer du col de l'utérus, principal cancer HPV dépendant, elle doit être **associée au dépistage par frottis** qui reste indispensable même chez les femmes vaccinées. Le dépistage identifie les lésions précancéreuses induites par les HPV chez les femmes non vaccinées mais aussi, chez les vaccinées, celles dues à d'autres sérotypes que ceux contenus dans le vaccin.

---

<sup>1</sup> Les principaux sérotypes cancérogènes sont (Etude Edith, col de l'utérus) :

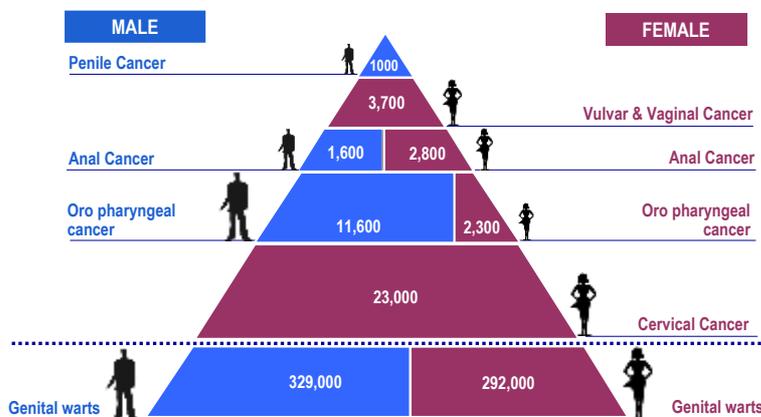
Forte probabilité d'évoluer vers cancer : 16, 18, 33,

Probabilité intermédiaire : 31, 45, 59, 68

<sup>2</sup> Sérotypes 6 et 11

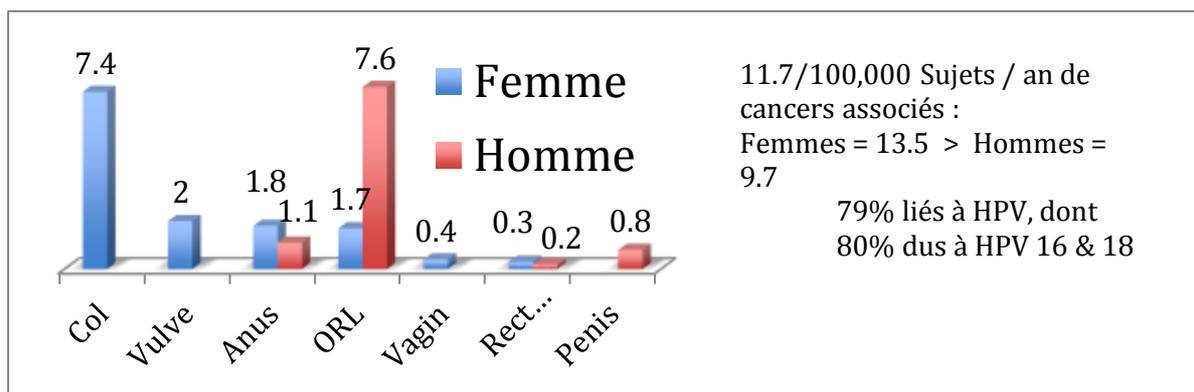
## Epidémiologie de la maladie: cancers induits

En France, malgré le dépistage systématique, près de 3 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année et environ 1 000 femmes en décèdent. Tous sont dus à HPV. Le dépistage systématique est recommandé en France pour toutes les femmes de 25-65 ans, tous les 3 ans. Il n'est pas assez systématiquement réalisé en France puisque seulement 65% des femmes le font régulièrement. En cas de dépistage positif avec lésions précancéreuses la sanction est entre autre la conisation du col de l'utérus. 30 000 sont actuellement réalisés en France chaque année. Outre les cancers évités, 20000 conisations pourraient être évitées si la vaccination était correctement appliquée.



Nombre annuel de nouveaux cas de cancers et de verrues génitales associés au HPV 6/11/16/18 en Europe

Cancers causés par HPV : nombre de cas par an pour 100 000 sujets (SEER National Cancer Institute USA 2008-12)



## Les vaccins

Cervarix® GSK. Contient les HPV 16 et 18.

Gardasil® (MSD Vaccins). Contient 4 sérotypes : 16, 18 (cancers) et 6 et 11 (verruës génitales)

Gardasil 9® (MSD Vaccins). sérotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Déjà autorisé en Europe et utilisé largement dans des pays comme l'Allemagne il permettra de passer de 70 % de cancers du col évités à 90%. Il sera très prochainement disponible en France.

## Schéma vaccinal

(Gardasil 9):

9-14 ans : deux injections à 6 mois d'intervalle.

15 ans et plus : schéma 0-2 et 6 mois (Cervarix : 0-1-6 mois)

Recommandation en France : 11-14 ans, rattrapage jusqu'à 19 ans (26 ans pour les hommes HSH<sup>3</sup>)

## Efficacité vaccinale

La vaccination avec les vaccins disponibles actuellement, si elle était réalisée comme en Australie chez plus de 90% des filles, permettrait d'éviter 20 000 conisations par an (lésions retrouvées par le dépistage) et 70% des cancers (90% avec le Gardasil 9). Malheureusement actuellement seules moins de 25 % des adolescentes sont vaccinées en France. La vaccination des garçons, réalisée par exemple en Australie, apporterait une protection individuelle à ceux-ci et améliorerait aussi la protection collective de l'ensemble de la population.

L'efficacité varie aussi en fonction des pays car la distribution des sérotypes peut varier d'un pays à l'autre. Pour les vaccins contenant les types 16 et 18, l'efficacité varie ainsi, suivant les zones géographiques mondiales, de 65 à 85%.<sup>i</sup>

En France l'étude Edith<sup>ii</sup>, a montré, en ce qui concerne les cancers invasifs du col de l'utérus, une efficacité de 69 à 82% pour un vaccin contenant HPV 16 et 18. A partir de ces données, l'efficacité serait entre 82 et 92% pour le vaccin 9 sérotypes

Nombre nécessaire de jeunes filles à vacciner pour éviter un cas de maladie (avec
---

---

<sup>3</sup> HSH : Homme ayant des relations sexuelle avec d'autres hommes

Gardasil 4)			
Type de Lésions	N à vacciner	Type de Lésions	N à vacciner
<b>Cancer du col de l'utérus</b>	154	<b>Lésions col de haut grade (CIN2+)</b>	13
<b>Cancer de l'anus</b>	704	Lésions anale de haut grade (AIN2+)	364
<b>Cancer du vagin</b>	3280	Verrues génitales	8
<b>Cancer de la vulve</b>	3608	<b>Toutes maladies HPV</b>	5
<b>Tous cancers ano-génitaux</b>	118		

(Soubeyrand B. ISPOR 2016)

## Contre-indications vaccinales RCP (Vidal 2017)

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin.
- Les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose de Gardasil ne doivent pas recevoir d'autres doses de Gardasil.
- L'administration de Gardasil doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, comme une infection bénigne des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination.

## Effets indésirables

**RCP (Vidal 2017, Gardasil) :** Dans les études cliniques, les sujets faisant l'objet d'un suivi de tolérance ont rapporté tous les nouveaux événements médicaux pendant la période de suivi. Parmi les 15 706 sujets ayant reçu Gardasil et les 13 617 sujets ayant reçu le placebo, 39 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, 24 dans le groupe Gardasil et 15 dans le groupe placebo.

Dans une étude clinique conduite chez 843 adolescents, filles et garçons âgés de 11 à 17 ans, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire) et poliomyélitique (inactivé) a montré qu'il y avait plus de gonflements au site d'injection et de céphalées rapportés suite à l'administration concomitante. Les différences observées étaient < 10 % et, chez la majorité des sujets, les événements indésirables étaient rapportés avec une intensité faible à modérée

Rédaction : groupe AFPA infectiologie et Infovac

François Vié le Sage, Georges Thiebault, Nathalie Gelbert, Robert Cohen, Brigitte Virey, Pierre Bakhache, Andréas Werner

### Lien avec les maladies auto-immunes (MAI) et les troubles neurologiques

Aucun lien n'a pu être démontré dans les études indépendantes sur des cohortes suffisamment importantes. Seule une augmentation du risque de syndrome de Guillain Barré a été retrouvée dans l'étude française CNAM/ANSM de 2015. Ce sur-risque ne remettait pas en question la balance Risque Bénéfice. A la suite de celle-ci une étude spécifique anglaise a recherché ce lien et ne l'a pas retrouvé (Andrews).

Étude	Auteurs, date,	Pays	Pathologies étudiées	Effectifs
Vaccin Safety Datalink (GARDASIL)	Gee et al. 2011	USA	Syndrome de Guillain Barré Et autres maladies	>600 000 doses de GARDASIL
Kaiser Permanente-GARDASIL (Tous vaccins HPV)	Chao et al. 2012	USA	16 MAI (maladies Auto-immunes)	>190 000 femmes ayant reçu au moins 1 dose
PGRx (GARDASIL)	Grimaldi-B et al. 2013	France	8 MAI	211 cas / 875 témoins
Staten Serum Institute danois et Karolinska Institute suédois-(GARDASIL)	Arnheim-D et al. 2013	DK Suède	23 MAI Et autres maladies	≈ 1 million dont ≈ 300 000 vaccinées par GARDASIL
Registres nationaux danois et suédois (GARDASIL)	Scheller et al. 2014 JAMA	DK Suède	Sclérose en plaques et autres maladies démyélinisantes	≈ 4 millions dont ≈ 800 000 ayant reçu au moins 1 dose de GARDASIL
France : SNIIRAM et PMSI Gardasil et Cervarix	CNAM ANSM 2015	France	MAI et GB	2.2 millions de JF dont 840 000 vaccinée MAI HR : 1,07 [IC95% 0,99 -1,16]

Rédaction : groupe AFPA infectiologie et Infovac

François Vié le Sage, Georges Thiebault, Nathalie Gelbert, Robert Cohen, Brigitte Virey, Pierre Bakhache, Andréas Werner

				GB HR= 4 ([IC95% : 1,84-8,69], p<0,001
Hospital Episode Statistics (HES)	Andrews et col 2017	UK	GB : Andrews N et al. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. Vaccine (2017), <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076">http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076</a>	244 GB cohort UK

Toutes les agences de santé à travers le monde (notamment agences européennes, australiennes, américaines) et également celle de l'OMS (GACVS 2014) sont unanimes sur la tolérance des vaccins HPV et **amènent toutes à la même conclusion : il n'y a pas de lien de cause à effet entre la vaccination HPV et l'apparition de maladies auto-immunes.**

## Bibliographie

<http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/virus-papillome-humain-vph.html>

---

<sup>i</sup> Munoz N et al. *Int J Cancer*, 111[2], 278-285. 2004

<sup>ii</sup> Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH BEH 29 / 7 juillet 2009