

SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION VACCINALE

Vaccination contre les papillomavirus chez les garçons

Décembre 2019

OBJECTIFS

À la demande de la Ministre de la santé, la Haute Autorité de santé (HAS) émet des recommandations sur la place des vaccins contre les papillomavirus dans le cadre de la stratégie de prévention actuelle vis-à-vis des cancers induits par ces virus chez les garçons.

À l'issue de l'évaluation menée, la HAS recommande l'élargissement de la vaccination anti-HPV par Gardasil 9[®] pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus et un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus.

STRATÉGIE DE PRÉVENTION ACTUELLE DES INFECTIONS À PAPILOMAVIRUS EN FRANCE

Les papillomavirus humains

La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par des papillomavirus au cours de leur vie, généralement dans les premières années suivant le début de l'activité sexuelle. Les infections par les HPV sont le plus souvent inapparentes et disparaissent spontanément, mais dans certains cas, l'infection persiste et peut engendrer des pathologies plus graves dont les cancers.

Il existe plus d'une centaine de types de papillomavirus sexuellement transmissibles. On distingue les papillomavirus à haut risque oncogène (principalement HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), en particulier le type 16 qui est responsable de la plupart des cancers HPV-induits chez l'homme, et d'autre part les papillomavirus à faible risque oncogène, essentiellement les types 6 et 11, qui peuvent conduire à des lésions bénignes comme les verrues anogénitales ou la papillomatose respiratoire récurrente.

Stratégie de prévention des infections à papillomavirus

Dans le calendrier vaccinal 2019, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée en France chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus avec un rattrapage des jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus. La vaccination par GARDASIL 9[®] (9HPV) est également recommandée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans et chez les adolescents immunodéprimés des deux sexes, aux mêmes âges que pour la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.

Une couverture vaccinale qui n'atteint pas les objectifs du Plan Cancer 2014-2019

La couverture vaccinale est très inférieure à l'objectif de 60% qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019 :

- chez les jeunes filles : le taux de couverture vaccinale en 2018 était de 29% pour une dose et de 24% pour le schéma complet. Ce taux a diminué depuis 2007 même s'il augmente à nouveau très progressivement depuis 2015.
- chez les HSH : les enquêtes récentes estiment la couverture vaccinale entre 15 et 18% parmi ceux en âge d'être vaccinés.

Ce taux de couverture ne permet pas d'offrir une protection optimale de la population française vis-à-vis des affections induites par les papillomavirus et notamment des cancers du col de l'utérus.

Les vaccins contre les papillomavirus

En France, le premier vaccin adjuvé contre les papillomavirus contenant 4 génotypes, GARDASIL® (qHPV), disponible dès 2007 est progressivement remplacé à compter de 2018 par le vaccin adjuvé contenant 9 génotypes, GARDASIL 9® (9HPV). Un autre vaccin bivalent contenant 2 génotypes, CERVARIX (bHPV) adjuvé a été disponible depuis 2008.

À ce jour, les trois vaccins sont recommandés en France pour la vaccination des jeunes filles. Toute nouvelle vaccination doit cependant être initiée avec le vaccin GARDASIL 9® (9HPV). Seuls les vaccins GARDASIL® et GARDASIL 9® sont recommandés chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et chez les enfants ou adolescents immunodéprimés des deux sexes. Il est recommandé de poursuivre un schéma vaccinal débuté avec le même vaccin en l'absence d'études utilisant un schéma mixte avec GARDASIL 9®.

Tableau 1. **Caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles en France**

| | Quadrivalent (qHPV) Gardasil® | Bivalent (bHPV) Cervarix® | Nonavalent (9HPV) Gardasil 9® |
|--|--|--|--|
| Fabricant | MSD vaccins | GSK | MSD vaccins |
| Type de vaccin | protéine L1 VLP | protéine L1 VLP | protéine L1 VLP |
| Vecteur eucaryote pour la production de VLP | Cellules de levure Saccharomyces cerevisiae | Cellules d'insectes Trichoplusia ni Hi-5 | Cellules de levure Saccharomyces cerevisiae |
| Composition | HPV 6 : 20µg HPV 11 : 40µg HPV 16 : 40µg HPV 18 : 20µg | HPV 16 : 20µg HPV 18 : 20µg | HPV 6 : 30µg HPV 11 : 40µg HPV 16 : 60µg HPV 18 : 40µg HPV 31 : 20µg HPV 33 : 20µg HPV 45 : 20µg HPV 52 : 20µg HPV 58 : 20µg |
| Adjuvant | Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 225 µg | AS04 (hydroxyde d'aluminium : 500 µg + dérivé lipidique A purifié de Salmonella Minnesota : 50 µg) | Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 500 µg |
| Date de 1^{re} AMM européenne | 20/09/2006 | 20/09/2007 | 10/06/2015 |
| Indications (AMM) | Prévention des : <ul style="list-style-type: none"> lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; verruës génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques | Prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV | Prévention des : <ul style="list-style-type: none"> lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve du vagin et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; verruës génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques |
| Remboursement | Oui, 65% | Oui, 65% | Oui, 65% |
| Prix public (TTC) | 105,12 € | 94,77 € | 131,58 € |

Le schéma vaccinal recommandé est pour les vaccinations débutées :

- entre 11 et 13 ans révolus pour le qHPV ou 9HPV (ou 14 pour bHPV) : 2 doses espacées de 6 mois (M0, M6) ;
- entre 14 et 19 ans révolus pour le qHPV ou 9HPV (ou 15 pour bHPV) : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois (M0, M2, M6) ;
- pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : 3 doses selon un schéma 0, 2 et 6 mois (M0, M2, M6) pour le qHPV ou le 9HPV.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS

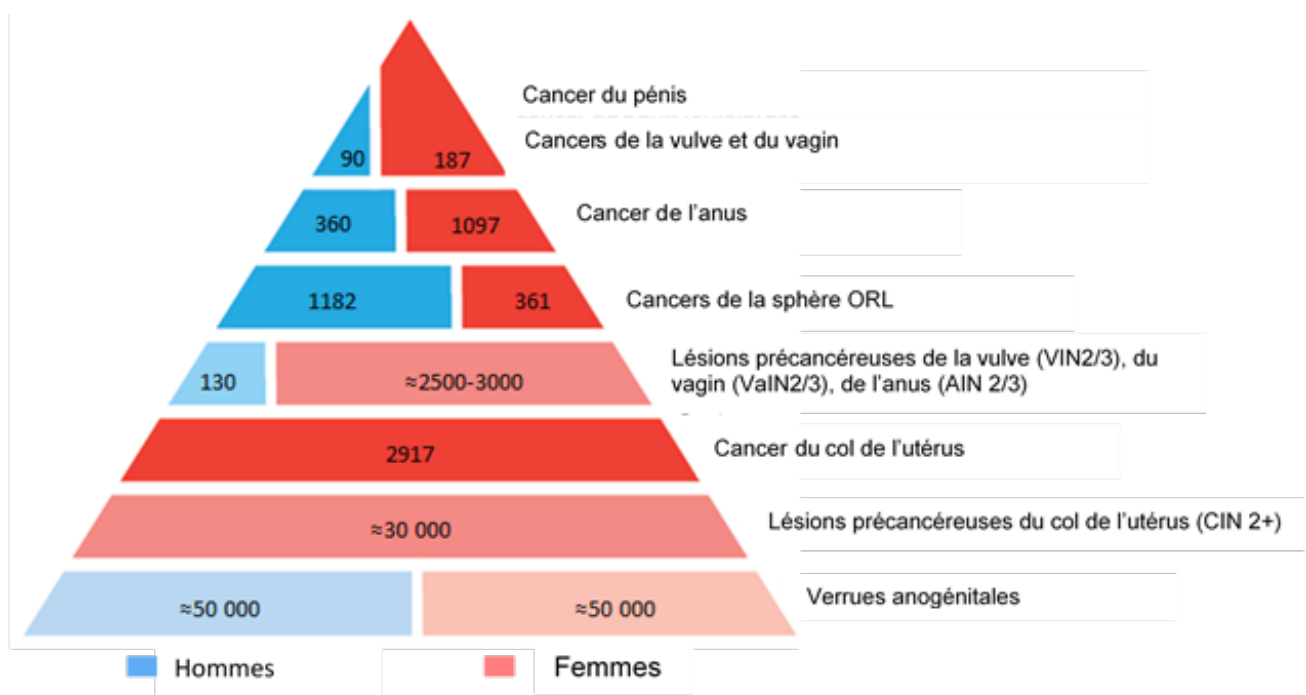
Chaque année en France, plus de 6000 nouveaux cas de cancers sont causés par les papillomavirus.

Un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme (environ 1753 nouveaux cas) dont les plus fréquents sont les cancers de la sphère ORL (environ 1182 nouveaux cas), majoritairement représentés par les cancers de l'oropharynx (environ 1059 nouveaux cas), puis les cancers de l'anus (environ 360 nouveaux cas) et les cancers du pénis (environ 90 nouveaux cas). Chez l'homme, les taux d'incidence du cancer de l'anus sont plus élevés chez les HSH, en particulier chez ceux qui sont séropositifs au VIH, qui présentent un risque 100 fois plus élevé par rapport aux hommes en population générale.

Cependant, le fardeau des maladies induites par les HPV reste majoritairement porté par les femmes avec environ 4580 nouveaux cas de cancers par an (col de l'utérus, vulve, vagin, anus et sphère ORL).

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.

Représentation graphique du fardeau des maladies induites par les papillomavirus en France chez les hommes et les femmes* (d'après Shield *et al.*, 2018, Hartwig *et al.*, 2015).



* La représentation graphique ci-dessus n'est pas à l'échelle

Un développement clinique plus limité chez l'homme

Une efficacité sur les lésions précancéreuses et une sécurité démontrée chez l'homme

Une efficacité sur les lésions précancéreuses démontrée chez les garçons pour certains types de cancers

- Les 3 vaccins induisent une réponse immunitaire similaire chez les filles et les garçons.
- Compte-tenu de l'évolution lente des cancers du col de l'utérus et ano-génitaux liés à une infection par les HPV, il n'existe pas encore de preuve d'efficacité clinique sur les cancers mais uniquement sur les lésions précancéreuses de haut grade, qui sont les précurseurs du cancer.
- Chez l'homme, le vaccin GARDASIL® (qHPV) a démontré son efficacité clinique vis-à-vis de la prévention des verrues anogénitales dues aux génotypes vaccinaux (89,9% [67,3% ; 98,0%]).
- Dans le sous-groupe des HSH, son efficacité clinique vis à vis des lésions précancéreuses de l'anus dues aux génotypes vaccinaux est de 77,5% [39,6%-93,3%] chez des sujets non infectés par des virus HPV au préalable et de 50,3% [25,7%-67,2%] chez des sujets infectés ou non avant la vaccination et/ou qui n'ont pas reçu l'ensemble des trois doses. Ces analyses confirment que l'efficacité du vaccin est maximale avant le début de la vie sexuelle.
- L'efficacité dans la prévention des autres cancers (cancers pénien ou cancers de la sphère ORL n'est pas démontrée à ce jour mais les premières données (efficacité vaccinale observée contre le portage au niveau de la sphère ORL, impact de la vaccination observé sur la prévalence des virus HPV dans les prélèvements oraux), sans constituer des preuves, sont en faveur d'une possible efficacité du vaccin dans la prévention des infections liées aux HPV au niveau de la sphère ORL.

Un profil de sécurité similaire chez les garçons

- Le profil de sécurité des vaccins chez l'homme est similaire à celui observé chez la femme.
- De nombreuses études étayent désormais l'absence de lien entre la vaccination et la survenue de maladies auto-immunes. D'autres événements rapportés après une vaccination (CRPS, POTS)¹ ou encore l'augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré observé dans une étude épidémiologique française n'ont pas été confirmés par les autres études internationales.

Efficiences de la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons

Si un modèle médico-économique n'a pas pu être développé pour la France dans le cadre de ces travaux, peu de modèles avec des taux de couverture comparables à celui de la France sont disponibles.

Les principaux enseignements de la littérature médico-économique internationale sont que la stratégie de vaccination non genrée n'apparaît pas comme une stratégie coût-efficace dans les pays à couverture vaccinale élevée mais que le faible taux de couverture vaccinale des filles, comme celui constaté en France, favorise le ratio coût-efficacité de la vaccination des filles et des garçons. Celui-ci dépend essentiellement du coût du vaccin, de la durée de la protection et du nombre de maladies liées aux HPV considérées.

Cependant, dans le contexte français, l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles reste la stratégie la plus coût-efficace.

La vaccination des garçons perçue comme un levier par les professionnels

Dans les enquêtes d'acceptabilité, la vaccination contre les HPV des garçons est perçue très favorablement par les professionnels de santé (84% des médecins généralistes dans l'enquête HAS/InCa). Ainsi dans cette même enquête, ils sont 68% à la considérer comme le principal levier pour augmenter la couverture vaccinale.

La vaccination contre les HPV des garçons est également perçue plutôt favorablement par les parents, les adolescents et les jeunes adultes. Ainsi, selon l'enquête française HAS/InCa, 38% des parents ayant au moins un garçon âgé de 11 à 14 ans dans leur foyer auraient l'intention de le(s) faire vacciner si la vaccination contre les infections HPV était recommandée en France pour les garçons, 42% seraient hésitants et 20% refuseraient. Une plus grande majorité de parents (72%) auraient l'intention de faire vacciner leur(s) fils dès lors qu'ils ont déjà accepté de faire vacciner leur(s) sœur(s).

1. CRPS : syndrome régional douloureux complexe ; POTS syndrome de tachycardie posturale orthostatique

Les intentions vaccinales sont toutefois marquées par une forte proportion de parents indécis (42% dans l'enquête HAS/InCa). Cette hésitation vaccinale apparaît associée au manque d'information à propos des virus HPV mais aussi à la crainte d'effets indésirables perçus comme associés à cette vaccination. Les principaux freins actuels à la vaccination contre les HPV identifiés sont l'absence de proposition par un médecin et les doutes sur la sécurité du vaccin.

Des enjeux éthiques importants

La politique actuelle ciblant les jeunes filles peut apparaître discriminante puis qu'elle n'offre pas les mêmes droits d'accès à la vaccination aux jeunes garçons et aux jeunes hommes alors qu'ils participent autant à la transmission de l'infection dans la population et qu'ils sont aussi touchés par les infections à HPV et leurs conséquences. Par ailleurs, la politique vaccinale ciblée sur les personnes à risque d'infection telles que les HSH, soulève également des questions de stigmatisation liée à l'orientation sexuelle et au non-respect de la vie privée et des difficultés de mise en œuvre ne garantissant pas une égalité d'accès au vaccin à un âge où l'orientation sexuelle peut ne pas être connue ou affirmée.

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. Par ailleurs, les HSH ne peuvent bénéficier de l'immunité de groupe résultant de la seule vaccination des jeunes filles et sont à ce jour insuffisamment vaccinés.

Un recul désormais important chez la femme qui confirme l'impact de la vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses à l'étranger

Dans les pays ayant introduit la vaccination avec des taux de couverture élevés, une réduction importante des infections génitales liées aux HPV, des verrues génitales et des lésions précancéreuses dues aux sérotypes vaccinaux est constatée chez les filles vaccinées. 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 pré-cancéreuses 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.

Dans ces pays, la vaccination des filles a également bénéficié aux garçons. Une réduction de la prévalence des infections génitales liées aux HPV et de la prévalence des verrues génitales a également été observée chez les garçons par le biais de la seule vaccination des filles. Ainsi, en Australie une réduction de 78% [53%-90%] de la prévalence des infections aux HPV de type 6, 11, 16 et 18 a été rapportée chez les hommes trop âgés pour la vaccination, après la vaccination des filles. La vaccination des filles a entraîné une réduction de 48% [25%-63%] des verrues génitales chez les garçons âgés de 15 à 19 ans, des réductions étant également signalées chez les garçons et les hommes plus âgés. La protection conférée grâce à l'immunité de groupe est plus grande dans les pays où la couverture vaccinale est plus élevée.

En France, le recul est insuffisant pour estimer l'impact de la vaccination sur les lésions précancéreuses et il n'est pas certain qu'un tel impact puisse être décelé compte-tenu de la faible couverture vaccinale. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'impact de la vaccination sur les verrues génitales.

Des recommandations qui évoluent

À ce jour, une quinzaine de pays en Europe ont intégré la vaccination des garçons à leur calendrier vaccinal. Plusieurs pays ont développé un programme de vaccination en milieu scolaire qui leur permet d'atteindre des couvertures vaccinales bien plus élevées qu'en France. En outre, aux États-Unis où la vaccination universelle a été mise en place dès 2011, l'élargissement de la vaccination aux garçons n'a pas eu d'impact significatif sur la couverture vaccinale des filles et la couverture vaccinale des garçons est restée à ce jour inférieure à celle des filles.

Par ailleurs, l'OMS reconnaît, du point de vue de la santé publique, l'excellent profil d'innocuité des 3 vaccins qui offrent une immunogénicité 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. L'OMS apparaît toutefois très préoccupée du fait que la pénurie actuelle de vaccins contre les HPV puisse entraîner l'échec de l'introduction ou du maintien des programmes de vaccination contre les HPV dans certains pays, en particulier dans les pays où le fardeau du cancer du col de l'utérus est élevé.

La HAS est favorable à l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons dans le calendrier vaccinal français

La HAS recommande donc :

- 1) **L'élargissement de la vaccination anti-HPV par GARDASIL 9® (9HPV) pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses (M0, M6).**
- 2) **Un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).**
- 3) **Le maintien d'une recommandation vaccinale spécifique par Gardasil 9 pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).**

Seul le vaccin GARDASIL 9® (9HPV) est recommandé pour débiter toute nouvelle vaccination chez l'homme dès lors qu'il confère à la fois une protection contre l'HPV 16 et contre les génotypes 6 et 11 responsables chez l'homme d'autant de condylomes génitaux que chez la femme d'une part, et, d'autre part, qu'il est amené à remplacer définitivement GARDASIL® (qHPV) dont l'arrêt de commercialisation est proche.

En outre, le vaccin CERVARIX (bHPV) n'est pas recommandé chez l'homme compte-tenu de la plus faible couverture génotypique du vaccin (absence de protection contre les génotypes 11 et 6) et de l'absence de données d'efficacité sur les lésions précancéreuses chez l'homme (données d'immunogénicité uniquement).

La HAS prône une vaccination plus systématique de tous les adolescents pour freiner la transmission des papillomavirus

Cet élargissement, au-delà de la protection conférée aux garçons vaccinés, permettrait aussi de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, et de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle en atteignant plus facilement les futurs HSH et en évitant toute stigmatisation, à un âge où leur préférence sexuelle n'est soit pas connue (par l'individu et son entourage), soit non-affirmée.

La HAS considère que le seul élargissement de la vaccination aux garçons ne permettra pas d'atteindre l'objectif de protection de la population (couverture vaccinale attendue des garçons au mieux similaire à celle des filles) et que l'augmentation de la couverture vaccinale des filles (stratégie la plus coût-efficace) doit donc rester la priorité.

La HAS appelle donc à une politique vaccinale plus engagée et recommande :

- Une **proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé** par la mise en œuvre de réels programmes de vaccination, à l'image des programmes organisés de dépistage, et une consultation santé sexuelle auprès de chaque adolescent intégrant notamment la vaccination contre les HPV.
- La mise en œuvre **d'actions ayant pour objectif de restaurer la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé** par la diffusion de campagnes publiques d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer au mieux les parents, les adolescents et les publics vulnérables sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination, lever les craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale.
- Un **accès facilité à la vaccination ainsi qu'une prise en charge intégrale de la vaccination pour pallier aux inégalités socio-économiques constatées**. À cette fin, la vaccination doit être proposée dans des lieux multiples, en particulier dans les lieux fréquentés par les populations les plus défavorisées et dans des conditions permettant l'absence d'avance de frais. Les expériences de vaccination en milieu scolaire sont aussi de nature à augmenter la couverture vaccinale des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques.
- Des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des HSH pour permettre une meilleure information des HSH et un accès facilité à la vaccination.