

Vaccins HPV : quoi de neuf en 2012 ?

C. LACOEUILLE ^{1a}, A. DUCANCELLE ^{1b}, J. MARCHETTA ^{1a},
P.E. BOUET ^{1a}, V. COMBAUD ^{1a}, L. MAILLET ^{1a}, E. ROBIDAS ^{1a},
M. MEZZADRI ^{1a}, L. CATALA ^{1a}, L. SENTILHES ^{1a}, P. DESCAMPS ^{1a} *
(Angers)

Résumé

Depuis la commercialisation du vaccin HPV en 2006 et les recommandations françaises, un nombre très important de données ont été collectées sur leur efficacité, leur sécurité d'emploi et leur impact précoce en population.

Cette revue de littérature s'attachera à développer les points suivants :

- le point sur la vaccination en Europe,*
- la situation en France,*
- la sécurité d'emploi des vaccins,*
- les données d'impact en population,*
- les nouvelles données d'efficacité des vaccins,*
- les schémas de vaccination alternatifs,*
- la vaccination des garçons.*

Mots clés : vaccin HPV, efficacité des vaccins, sécurité d'emploi

- 1 - CHU d'Angers - 4 rue Larrey - 49933 Angers cedex 09
a - Fédération de gynécologie-obstétrique - Pôle femme-mère-enfant
b - Département de biologie des agents infectieux-virologie

* Correspondance : phdescamps@chu-angers.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Descamps Philippe, déclare avoir un intérêt avec les organismes industriels suivants en relation avec le sujet présenté : laboratoires GSK et Sanofi-Pasteur MSD.

INTRODUCTION

En 2006, l'arrivée du vaccin HPV a représenté un nouvel espoir dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus.

Six ans plus tard, la vaccination a été adoptée dans de nombreux pays d'Europe et du reste du monde, permettant d'accumuler des données considérables sur la sécurité d'emploi des vaccins et de documenter leur impact précoce en population.

Au-delà du cancer du col de l'utérus, de nouvelles maladies ont été identifiées comme étant associées aux infections à HPV. Et de nouvelles questions ont surgi, comme celle de la vaccination indifférenciée des filles et des garçons.

I. VUE D'ENSEMBLE DE LA VACCINATION HPV EN EUROPE

En mai 2012, 19 pays européens sur 29 avaient implémenté une vaccination HPV de routine et 10 l'avaient complétée d'une vaccination de rattrapage [1].

Les données collectées par le VENICE 2 Group [2] en 2010 mettent en évidence une importante hétérogénéité dans les stratégies d'implémentation des programmes, selon les pays.

Les âges recommandés pour la vaccination de routine vont de 9 à 18 ans et le rattrapage s'étale de 12 à 40 ans. La vaccination concerne

exclusivement les jeunes filles et les femmes dans l'ensemble des pays. L'Autriche constitue une exception : la vaccination y est également recommandée pour les garçons depuis 2006 [1].

Les programmes sont partout intégralement ou partiellement financés par les pouvoirs publics (remboursement à 65 % en France et à 75 % en Belgique). L'Autriche est le seul pays recommandant la vaccination tout en la laissant totalement à la charge du patient [1].

La plupart des pays recommandent et remboursent à la fois le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent. Les Pays-Bas, l'Islande, la Lettonie remboursent uniquement le vaccin bivalent ; l'Irlande, le Danemark, la Norvège, la Roumanie, la Macédoine, la Slovénie, le vaccin quadrivalent [1]. Le Royaume-Uni avait opté en 2007 pour le vaccin bivalent puis s'est tourné vers le vaccin quadrivalent fin 2011.

La vaccination est effectuée le plus souvent dans un cadre scolaire, ou de services de santé publique. Seuls six pays s'appuient entièrement ou partiellement sur des infrastructures privées : l'Autriche, la Belgique, la France, l'Allemagne, la Grèce et le Luxembourg [1].

Les taux de couverture avec 3 doses pour la vaccination de routine restent sub-optimaux : en 2010, parmi les sept pays dont les données étaient disponibles, seuls le Portugal et le Royaume Uni dépassaient les 80 %. Le Danemark et l'Italie étaient autour de 50-60 %, la France et la Norvège, en dessous de 30 % [1].

II. DÉPLOIEMENT DE LA VACCINATION HPV EN FRANCE

En France, en décembre 2010, 23 % des jeunes filles de 13-14 ans (nées en 1996) et 44 % des 14-15 ans (nées en 1995) avaient commencé une vaccination HPV (prescription d'au moins une dose).

Ce chiffre atteignait 65 % parmi les 17-18 ans (jeunes filles ayant 14-15 ans en 2007) [3].

Mais en 2011, deux évènements médiatisés ont eu un impact négatif considérable sur la couverture vaccinale. La publication par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé) en janvier d'une « liste des médicaments sous surveillance » où figurent les vaccins HPV, largement reprise dans les médias, comme celle, en juillet, de la demande d'indemnisation auprès des CRCI (commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux) de deux jeunes filles vaccinées par le vaccin

quadrivalent, a affecté notablement la confiance du grand public, déjà déstabilisé par l'« affaire Mediator ».

Ces évènements se sont traduits en 2012 par un recul important du nombre de jeunes filles *nouvellement* vaccinées (au moins une dose) : passage de 33 % (2011) à 24 % (2012) chez les 14 ans, de 18 % à 11 % chez les 15 ans, de 11 % à 7 % chez les 16 ans. Ils ont également eu un impact sur l'observance (arrêt de schémas vaccinaux déjà initiés), avec diminution significative de la couverture vaccinale 3 doses [4].

III. SÉCURITÉ D'EMPLOI DES VACCINS HPV : ÉTAT DES CONNAISSANCES EN 2012

Les craintes suscitées dans le public par des cas largement médiatisés de maladies graves survenant après ou au décours d'une vaccination HPV constituent la cause essentielle du recul de la couverture vaccinale en France [5].

Des évènements (survenant par ailleurs spontanément dans la population générale en dehors de toute vaccination) peuvent s'observer par pure coïncidence après une vaccination, comme le montre une étude menée à partir des données du Kaiser Permanente, aux États-Unis, et évaluant le nombre de maladies dysimmunitaires susceptibles d'être diagnostiquées suite à l'injection d'un placebo virtuel [6].

Il est très difficile de répondre aux émotions par un discours rationnel. La confiance accordée au médecin, son empathie, jouent un rôle déterminant. Mais pour ce faire, il est indispensable que celui-ci évalue la sécurité du vaccin à la seule lumière des publications scientifiques et des avis des autorités de santé compétentes.

Le profil de tolérance des vaccins a été établi lors d'études cliniques ayant inclus plusieurs dizaines de milliers de sujets et a permis de décrire les effets indésirables se produisant chez les jeunes femmes vaccinées à une fréquence plus élevée que chez les sujets ayant reçu le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection et des céphalées. Ces effets étaient en général d'intensité légère ou modérée et de courte durée [7, 8].

Après la mise sur le marché, la surveillance des vaccins HPV s'est poursuivie en population, sur des millions de personnes, de manière passive (pharmacovigilance) ou active (études menées pour évaluer un risque spécifique dans une population et/ou une période déterminée). La diffusion de la vaccination HPV (95 millions de doses distribuées

dans 127 pays pour le vaccin quadrivalent [9], 25 millions de doses dans plus de 100 pays pour le bivalent [10]) permet aujourd'hui d'avoir un recul suffisant pour mettre en évidence des signaux de pharmacovigilance pour des maladies très rares (indétectables dans les effectifs des essais cliniques), et il faut insister sur le fait que les données disponibles sont rassurantes.

En Europe, la surveillance post-commercialisation des vaccins HPV est effectuée dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR), requis depuis 2005 pour tous les médicaments nouveaux et qui impose la mise en place de mesures complémentaires à la pharmacovigilance classique [11]. Ce PGR donne lieu en France à des bilans nationaux réguliers publiés par l'Afssaps, puis l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament). Le 3^e bilan du PGR de Gardasil® [12] et le 1^{er} bilan du PGR de Cervarix® [13] ont été publiés en juillet 2011. Ces bilans, effectués sur la base de 4 millions de doses de Gardasil® et 107 000 doses de Cervarix® distribuées en France à fin 2010, concluent que « *le rapport bénéfice/risques [des vaccins HPV] reste favorable et proche du profil de sécurité d'emploi tel qu'il a été défini au moment de [leur] autorisation de mise sur le marché* ». Ce bon profil de tolérance a été confirmé en octobre 2011 par le Haut Conseil de la santé publique dans son avis relatif au vaccin Gardasil® et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus [14] et en novembre 2011 par la commission nationale de pharmacovigilance [15].

Au pays des polémiques sur le vaccin hépatite B, la surveillance active des maladies auto-immunes constitue une préoccupation de premier plan. En 2012, les résultats intermédiaires d'une étude de cohorte « vaccinées *versus* non vaccinées », basée sur les données du SNIIRAM (système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie) [15], relative à 1,8 million de jeunes filles suivies pendant 3 ans, ainsi que ceux d'une étude cas-témoins ayant inclus entre 2007 et 2011 près de 250 cas de maladies auto-immunes, ont abouti aux mêmes conclusions : il n'existe pas d'association significative entre la vaccination HPV et la survenue de maladies auto-immunes [16].

Ces résultats sont concordants avec les données d'une étude de surveillance des maladies auto-immunes menée aux États-Unis à partir de deux bases de données du Kaiser Permanente [17]. Cette étude a évalué l'incidence de 16 maladies auto-immunes chez près de 190 000 femmes vaccinées par Gardasil® (44 000 d'entre elles ayant reçu 3 doses de vaccins). Cette étude n'a identifié un signal pour aucune des maladies étudiées.

IV. DONNÉES D'IMPACT EN POPULATION

Il faudra attendre plusieurs dizaines d'années pour voir constater un effet patent des programmes de vaccination sur l'incidence du cancer du col de l'utérus. En revanche, les verrues génitales qui apparaissent tôt dans l'histoire naturelle des infections à HPV peuvent constituer un marqueur précoce d'efficacité vaccinale en pratique réelle.

L'Australie a introduit en 2007 un programme de vaccination HPV par Gardasil® et constitue un environnement favorable au suivi de l'impact de la vaccination en population : vaccination gratuite des jeunes filles de 12 à 13 ans en milieu scolaire ; rattrapage également gratuit jusqu'à 26 ans ; suivi de la couverture vaccinale effectué par un registre national, avec des taux d'environ 70 % (pour 3 doses) et de plus de 80 % (pour 1 dose) dans les cohortes cibles [18].

Une première étude réalisée dans huit dispensaires spécialisés dans les infections sexuellement transmissibles a suivi l'évolution du nombre de diagnostics de verrues génitales dans la population, avant et après implémentation de la vaccination par le vaccin quadrivalent. Elle a mis en évidence une réduction de 59 % dès 2009 chez les jeunes femmes résidant en Australie et éligibles à la vaccination HPV. Elle a également montré une diminution significative de l'incidence des verrues génitales chez les hommes hétérosexuels (non vaccinés). Cette observation plaide pour l'existence d'une immunité de groupe, induite par le haut niveau de couverture vaccinale qui assure une protection indirecte chez l'homme [19]. Un suivi de la même étude menée en 2011 dans le dispensaire de Melbourne montre la quasi-disparition des condylomes chez les jeunes femmes et les hommes hétérosexuels âgés de moins de 21 ans [20].

Une autre étude australienne a évalué l'évolution de l'incidence des lésions précancéreuses du col dans l'état de Victoria et mis en évidence une réduction significative de ces lésions (de 0,80 lésion pour 100 femmes à 0,42 lésion pour 100 femmes, soit une baisse de près de 48 %) chez les jeunes femmes de moins de 18 ans, après implémentation de la vaccination par Gardasil® [21].

Les premières données européennes allant dans le même sens ont été présentées en 2012 à Prague à l'occasion du congrès Eurogin, provenant d'études menées en Belgique [22], en Allemagne [23] et en Suède [24, 25]. L'impact précoce de la vaccination HPV sur les verrues génitales a été évalué en utilisant des approches différentes selon les pays, en utilisant parfois, en l'absence de registre, des marqueurs

indirects de l'incidence des verrues génitales tels que les prescriptions de podophyllotoxine ou d'imiquimod. Des résultats encourageants ont été observés dans ces trois pays.

V. NOUVELLES DONNÉES D'EFFICACITÉ DES VACCINS HPV

V.1. Vaccin bivalent

Les données d'efficacité de l'étude Patricia à 48 mois ont permis de relever l'ASMR (amélioration du service médical rendu, avis de la commission de la transparence du 1^{er} février 2012) de Cervarix® du niveau V au niveau III, avec notamment les données d'efficacité préventive et une réduction des conisations de 70,2 % (IC 95 % [57,8-79,3]) dans la population TVC-naïve (femmes n'ayant eu aucun contact avec l'HPV, « cibles idéales » du vaccin) et de 33,2 % (IC 95 % [20,8-43,7]) dans la population TVC (femmes ayant eu au moins une dose de vaccin, quel que soit le statut HPV (DNA et sérologique) au mois zéro, population incluant 15 % de sujets ayant des antécédents d'infection ou de lésion à HPV), et la capacité à induire une protection croisée pour les HPV 31, 33 et 45 [8].

De nouvelles données relatives aux femmes âgées de 26 ans et plus ont récemment (octobre 2012) été intégrées au RCP (résumé des caractéristiques du produit) de Cervarix® [8]. L'efficacité clinique du vaccin a été respectivement de 82,9 % (IC 97,7 % : 53,8-95,1), 79,1 % (IC 97,7 % : 27,6-95,9) et 76,9 % (IC 97,7 % : 18,5-95,6), en prévention des infections à HPV 16 et/ou 18, HPV 31 et HPV 45 persistantes à 6 mois dans la population ATP (femmes HPV DNA-négatives et séronégatives pour les types d'HPV considérés et ayant eu 3 doses de vaccin). Dans la population TVC, l'efficacité clinique du vaccin a été respectivement de 47 % (IC 97,7 % : 25,4-62,7), 23,2 % (IC 97,7 % : - 23,3-52,5) et 67,7 % (IC 97,7 % : 35,9-84,9), en prévention des infections à HPV 16 et/ou 18, HPV 31 et HPV 45 persistantes à 6 mois.

V.2. Vaccin quadrivalent

Des données d'efficacité chez les femmes de 24 à 45 ans figurent dans le RCP de Gardasil® depuis 2010. Chez les femmes non infectées

par l'un ou les type(s) de HPV contenu(s) dans le vaccin, l'efficacité de Gardasil® en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d' AIS et de cancers du col de l'utérus, associés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18, était de 88,7 % (IC 95 % : 78,1-94,8) [7].

Les dernières données d'efficacité du vaccin quadrivalent, publiées par Joura *et al.* en août 2012 dans le *British Medical Journal*, concernent le risque de développer une nouvelle lésion génitale à HPV après traitement d'une première lésion [26]. Une analyse rétrospective a été menée sur les données concernant 2 054 femmes ayant été incluses dans les essais pivots du vaccin quadrivalent (FUTURE I et II) et ayant développé une lésion à HPV (lésion cervicale, verrue génitale, lésion vulvaire ou vaginale), pour laquelle elles ont bénéficié d'un traitement adapté : « chirurgie cervicale » (résection à l'anse diathermique, conisation au bistouri à froid, cryothérapie et autres méthodes) pour les CIN, excision ou traitement par topique pour les autres lésions. Parmi les femmes ayant été traitées par chirurgie cervicale, l'incidence d'une nouvelle lésion à HPV (tous types de lésions confondus) a été de 12,2 pour 100 personnes-année à risque dans le groupe placebo contre 6,6 dans le groupe vaccin, correspondant à une réduction de risque de 46,2 % (IC 95 % : 22,5-63,2) par la vaccination. Cette réduction était de 64,9 % (IC 95 % : 20,1-86,3) si l'on considérait uniquement le risque de développer une lésion cervicale de haut grade (CIN2/3). Parmi les femmes ayant eu un diagnostic de verrue génitale, de VIN ou de VaIn, la réduction du risque de développer une nouvelle lésion à HPV a été de 35,2 % (IC 95 % : 13,8-51,8).

VI. QUESTIONS ACTUELLES

VI.1 Schémas de vaccination alternatifs

En Suisse, la vaccination HPV a été recommandée depuis 2007 chez les jeunes filles de 11 à 14 ans et en rattrapage chez les 15-19 ans selon un schéma 3 doses. Depuis février 2012, la commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de santé publique (OFSP) recommandent pour le groupe d'âge 11-14 ans (et pour ce groupe uniquement) un schéma vaccinal à 2 doses, administrées à un intervalle de 4 à 6 mois [27].

Cette décision s'appuie essentiellement sur les résultats de 2 études d'immunogénicité [28, 29] montrant que les taux d'anticorps obtenus après administration de 2 doses de vaccin à 6 mois d'intervalle chez des adolescentes de 9 à 13 ans (ou 14 selon l'étude) n'étaient pas inférieurs à ceux obtenus avec un schéma classique chez des jeunes filles du même âge et/ou des jeunes filles plus âgées. Il n'existe pas à ce jour d'étude clinique évaluant formellement l'efficacité clinique ni la durée de protection d'un tel schéma. La seule étude clinique publiée évaluant des schémas alternatifs (une ou deux doses) en comparaison du schéma classique est une étude menée au Costa Rica sur une population limitée, non randomisée sur les schémas vaccinaux, et dont le critère principal d'évaluation est l'infection persistante à 6 mois et non les lésions précancéreuses CIN2+. Les résultats d'efficacité sur les quelques sujets qui ont reçu un schéma incomplet sont difficiles à interpréter.

Au Canada, la Colombie-Britannique a introduit dans son programme de vaccination en septembre 2010 un schéma à 2 doses pour les filles âgées de 11 ans. En janvier 2012, le NACI (*National Advisory Committee on Immunization*) canadien a estimé qu'« à l'heure actuelle on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un calendrier de vaccination de 2 doses de l'un ou l'autre des vaccins contre VPH chez les filles âgées de 9 à 13 ans » [30].

La durée de la protection conférée par les schémas 2 doses reste inconnue et la question de l'observance (compte tenu du délai important séparant les 2 injections) demeure pour le moment sans réponse.

Qu'il s'agisse de l'expérience suisse ou de celle de la Colombie Britannique, il est important de noter que :

- les schémas 2 doses sont toujours des schémas 0/6 mois et non des schémas classiques raccourcis (0/1 ou 0/2 mois) ;
- ils sont utilisés en amont du début de la vie sexuelle ;
- les schémas 3 doses continuent à être utilisés pour les classes d'âge supérieures dans tous les pays. La 3^e dose est d'une importance déterminante pour la durée de protection.

VI.2. Vaccination des garçons

La prévention du cancer du col de l'utérus constitue l'objectif premier des programmes de vaccination HPV, qui ont eu une population exclusivement féminine pour cible initiale.

Néanmoins, la participation des hommes à la transmission du virus d'une part, et l'existence, au-delà du cancer du col, de nombreuses

autres maladies HPV induites partagées par les deux sexes et potentiellement évitables par la vaccination posent la question de l'intérêt d'une vaccination de garçons.

Une vaccination indifférenciée des filles et des garçons pourrait en effet permettre d'améliorer la protection des jeunes filles. Des données suggérant une protection indirecte des hommes (et donc l'existence d'une immunité de groupe) ont été obtenues en Australie où 3 ans après une vaccination HPV large des jeunes filles, il a été observé une diminution significative de 28 % des verrues génitales chez les hommes hétérosexuels. Par ailleurs, des modèles mathématiques considèrent que l'introduction de la vaccination chez les jeunes garçons, avant le début de leur sexualité, peut être un moyen efficace de réduire encore le nombre de cancers du col de l'utérus, en particulier quand la couverture vaccinale des filles est peu étendue. En France, la formulation des recommandations françaises de vaccination HPV, qui font expressément référence à la vie sexuelle des jeunes filles, peut engendrer des freins à la vaccination aussi bien chez les parents (dont certains considèrent que leur fille est trop loin du début de sa vie sexuelle) que chez les médecins (difficulté d'évoquer la sexualité avec des jeunes adolescentes ou avec leurs mamans) et ainsi desservir la couverture vaccinale. La vaccination des garçons, en faisant de la vaccination HPV une vaccination de routine, faciliterait son implantation, pourrait permettre d'augmenter la protection des filles. Ainsi, jusque dans les années 80, la vaccination contre la rubéole des seules adolescentes a été incapable d'obtenir un contrôle satisfaisant des rubéoles congénitales. C'est seulement avec la vaccination indifférenciée des jeunes enfants, filles et garçons, mise en place à partir de 1984 avec un vaccin rougeole-rubéole puis avec un vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR), qu'une couverture vaccinale élevée a pu être atteinte et une réduction satisfaisante des cas rubéoles congénitales obtenue.

Une vaccination indifférenciée pourrait d'autre part permettre aux garçons de bénéficier directement des effets protecteurs du vaccin.

Gardasil® est indiqué chez l'homme en prévention des verrues génitales. Son efficacité en prévention des lésions génitales externes (néoplasies intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales de grades 1/2/3 et verrues génitales).

L'efficacité du vaccin quadrivalent en prévention des lésions précancéreuses anales (AIN 2/3) a été étudiée parmi un sous-groupe ayant un risque élevé d'AIN 2/3 (hommes de 16 à 26 ans qui avaient des rapports sexuels avec des hommes). Dans la population per-protocole (séronégative et PCR négative à l'inclusion au(x) HPV évalué(s)), l'efficacité de Gardasil® en prévention des lésions anales

précancéreuses associées aux types HPV vaccinaux a été de 74,9 % (IC 95 % : 8,8-95,4) [14]. En Europe, ces données ont été intégrées dans la section 5.1 du RCP de Gardasil® par l'EMA (European Medicines Agency). Aux États-Unis, en Australie et au Canada le vaccin est indiqué en prévention du cancer anal chez la femme et chez l'homme.

Les HPV sont aujourd'hui clairement associés à certains cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) [31], et plus particulièrement l'HPV 16, dont la présence dans l'oropharynx est, selon le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC), associé à un sur-risque marqué de cancer [32]. On distingue globalement deux types de cancers des VADS : d'une part les cancers « classiques » des VADS, HPV-négatifs, alcool et tabac dépendants ; d'autre part les cancers HPV-positifs, qui forment une entité distincte, en termes biologiques, épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Contrairement aux cancers des VADS « classiques » HPV-négatifs, dont l'incidence régresse dans certains pays développés parallèlement à la réduction de la consommation d'alcool et de tabac [31], l'incidence des cancers des VADS HPV-positifs augmente régulièrement au cours des dernières décennies. Ainsi, la proportion de cancers des amygdales HPV-positifs est passée de 23 % dans les années soixante-dix à 79 % entre 2000 et 2007 en Suède [33].

En 2011 en France, on estime à environ 10 700 le nombre des nouveaux cas de cancers VADS (dont 71 % chez l'homme) et à 3 270 celui des décès [34]. Les cancers des amygdales, de la langue et de l'oropharynx sont les plus fréquents, chez l'homme comme chez la femme [35]. Dans une étude menée en France, les cancers HPV positifs représentent 46 % des cancers de l'oropharynx (42 % chez l'homme et 63 % chez la femme) et 57 % des cancers des amygdales (52 % chez l'homme et 80 % chez la femme). Le HPV 16 y est retrouvé dans environ 90 % des cas [36, 37].

La pratique du sexe oral serait l'un des principaux facteurs de risque identifiés.

Aux États-Unis, une étude a montré que l'évolution parmi la population des plus jeunes des cancers oropharyngés HPV-induits est cohérente avec les changements de comportements sexuels observés dans les années soixante [38]. Ce lien est également probable en France où la pratique du sexe oral s'est aussi banalisée au cours des dernières décennies [39].

Contrairement au cancer du col de l'utérus, les cancers de VADS associés à HPV ne bénéficient d'aucune mesure de dépistage. La vaccination HPV constitue potentiellement aujourd'hui le seul outil de prévention disponible pour ces cancers.

Une étude a montré que les anticorps anti-HPV 16 sont présents en proportion importante sur le transsudat des muqueuses des VADS des femmes vaccinées par Gardasil® [40]. Mais à ce jour, aucune donnée d'efficacité clinique des vaccins HPV sur les cancers des VADS n'est disponible ni attendue. Beaucoup de questions concernant l'histoire naturelle des infections des VADS à HPV restent encore sans réponse. Il semble néanmoins raisonnable d'estimer, comme l'a déjà fait le groupe de travail sur la vaccination HPV des garçons de l'ACIP [41], que la vaccination HPV pourrait offrir, contre les cancers des VADS associés à HPV, une protection similaire à celle qu'elle confère contre le cancer du col de l'utérus.

Plusieurs pays ont récemment adopté une recommandation de vaccination indifférenciée des filles et des garçons, notamment les États-Unis [42], l'Australie [43] et le Canada [30].

CONCLUSION

La vaccination HPV est aujourd'hui présente dans 2 pays européens sur 3 mais il existe une importante hétérogénéité dans les stratégies d'implémentation, et hormis quelques pays (Royaume Uni, Portugal) les taux de couverture vaccinale restent globalement sub-optimaux. En France, des campagnes médiatiques négatives ont entraîné une perte de confiance d'une partie du public dans la sécurité des vaccins HPV et une baisse importante du nombre de nouvelles jeunes filles vaccinées en 2012. Pourtant, le recul autorisé par la diffusion importante de la vaccination (environ 120 millions de doses distribuées, tous vaccins confondus), les résultats des études de surveillance, l'unanimité des autorités de santé nationales et internationales confirment le profil de sécurité d'emploi rassurant des vaccins HPV.

Des données d'impact en population, (notamment sur les verrues génitales, qui constituent un marqueur précoce de l'efficacité) sont aujourd'hui disponibles pour le vaccin quadrivalent. La vaccination des garçons est désormais recommandée et remboursée en Australie, aux États-Unis et au Canada. Cette vaccination « indifférenciée » pourrait d'une part permettre d'optimiser la protection des jeunes filles, et d'autre part permettre aux garçons de bénéficier des effets du vaccin, avec notamment une protection potentielle contre les cancers des VADS HPV-induits.

Bibliographie

[1] European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm: ECDC 2012.

[2] Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J *et al.* on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Eurosurveill* 2010;15 (47):19730.

[3] Données THALES 2010.

[4] Données IMS 2012.

[5] Impact de la « crise médiatique Gardasil® » sur les intentions de vaccination HPV - CSA juillet 2012.

[6] Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26(11):979-984.

[7] Résumé des caractéristiques du produit Gardasil® : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf p1-19 (31/07/2012).

[8] Résumé des caractéristiques du produit Cervarix® : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf p1-16 (27/09/2012).

[9] Données internes SPMSD à mi-2012 : http://www.spmsd.co.uk/upload/public/Files/10/press_release_19092012_sb.pdf

[10] <http://cervarix.ca/help.html> (consulté le 9/10/2012).

[11] [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/3) (consulté le 9/10/2012).

[12] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dd74df4740c453f1889d56ef5ddf4387.pdf.

[13] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4996b1fadf2eabc77cb08d048f340aa8.pdf.

[14] <http://www.hcsa.fr/docspdf/avisrapports/>

[hcsa20111021_gardasil.pdf](http://www.hcsa.fr/docspdf/avisrapports/).

[15] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf.

[16] Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Aubrun E2, Leighton P, Guillemot D, Mahr A, Benichou J, Lambert PH, Godeau B, Abenhaim L. Gardasil® and autoimmune disorders: safety assessment using the pgrx information system. *EUROGIN* 2012.

[17] Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw KL, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Journal of Internal Medicine* 2012;271(2):193-203.

[18] Gertig DM, Brotherton JM, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. *Sex Health* 2011;8:171-178.

[19] Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, Wand H, Fairley CK. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011;11(1):39-44.

[20] Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sexually Transmitted Infection* 2011;87(7):544-547.

[21] Brotherton JML, 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. *The Lancet* 2011;377(9783):2085-2092.

[22] Van Tienen R, Gobbo C. Project Genital Warts Belgium - effect of vaccination on Genital Warts in Belgium. *EUROGIN* 2012.

[23] Mikolajczyk RT, Kraut A, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. BIPS Study - Impact of HPV vaccination on GW in DE: the incidence of anogenital warts in Germany after introduction of HPV vaccination. *EUROGIN* 2012.

- [24] Wikström A, Cassel T, Young C. Population impact after opportunistic Quadrivalent hpv vaccination in sweden 2007-2011. EUROGIN 2012.
- [25] Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, Young C, Sparén P, Arnheim Dahlström L. Quadrivalent HPV-vaccine population effectiveness on genital warts: a population based study in over 2.2 million women. EUROGIN 2012.
- [26] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *British Medical Journal* 2012;344:e1401.
- [27] Office fédéral de la santé publique (OFSP). Vaccination contre les HPV : passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans. Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique 2012 février;Bull 6:106-110.
- [28] Krajden M, Cook D, Yu A, Chow R, Mei W, McNeil S, Money D, Dionne M, Karunakaran KP, Palefsky JM, Dobson S, Ogilvie G, Petric M. HPV 16 and 18 antibody responses in a 2- versus 3-dose HPV vaccine trial as measured by pseudovirus neutralization and competitive luminex assays. *Clinical and Vaccine Immunology* 2011;18(3):418-423.
- [29] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Catteau G, Dobbelaere K, Schuind A, Descamps D. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Human Vaccines* 2011;7(12):1374-1386.
- [30] National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on HPV vaccines. CCDR 2012 January;37:ACS-7.
- [31] Marur S, D'Souza G, Westra WH *et al.* HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010 Aug;11(8):781-9.
- [32] Centre International de Recherche contre le Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses 2007;90.
- [33] Nasman A, Attner P, Hammarstedt L *et al.* Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009 Jul 15;125(2):362-6.
- [34] Institut National de Lutte contre le Cancer - La situation du cancer en France (octobre 2011) - <http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/rapports-et-expertises/sante-publique> - Date de dernière mise à jour : 08/10/2012
- [35] Ligier K *et al.* Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: incidence over 1980-2005 and projection to 2010. *Oral Oncol* 2011 Apr;47(4):302-7.
- [36] St Guily JL, Jacquard AC, Prétet JL *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France-The EDiTH VI study. *J Clin Virol* 2011 Jun;51(2):100-4.
- [37] St Guily JL, Clavel C, Okais C *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. *Head Neck Oncol* 2011 Feb 7;3(1):6.
- [38] Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF *et al.* Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008 Feb 1;26(4):612-9.
- [39] Veluire M, Brasnu D. Évolution des comportements sexuels en France et émergence de nouveaux cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2011;98:1185-1192.
- [40] Rowhani-Rahbar A, Carter JJ, Hawes SE, Antibody responses in oral fluid after administration of prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Infect Dis* 2009 Nov 1;200(9):1452-5.
- [41] <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-oct11/04-HPV-Markowitz.pdf>.
- [42] Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Recommendation for the quadrivalent HPV vaccine for males. MMWR 2011 December 23;60:50. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/meetings.htm>.
- [43] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Positive recommendation for the quadrivalent Human papillomavirus vaccine. 2011 December 19. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-nov11>.