

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Sixième partie
Colposcopie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Le point sur la vaccination HPV en France et en Europe

M.C. VOLTZENLOGEL, A. SOMÉ DER, V. LAVOUÉ, F. NICOLAS,
J.P. HARLICOT, J. LEVÉQUE *
(Rennes)

Résumé

Une vaccination HPV précoce et organisée comme en Angleterre est la clé d'une couverture vaccinale optimale et d'une bonne observance du schéma vaccinal à 3 doses : la France a modifié ses recommandations en permettant une vaccination entre 11 et 14 ans, mais en l'absence d'un programme vaccinal promu par la Haute Autorité de santé (HAS), les médecins se doivent d'agir auprès des jeunes patientes en insistant sur l'information, auprès des mères en insistant sur la sécurité du vaccin avec des éléments rassurants émanant des plans de gestion de risque. Une politique vaccinale nationale permettrait de plus de corriger les inégalités d'accès à la prévention (primaire et secondaire par dépistage) des femmes les plus défavorisées qui sont de plus les plus exposées au cancer du col utérin.

Mots clés : vaccin HPV, vaccination, couverture vaccinale, Human Papilloma Virus

CHU Anne de Bretagne - Service de gynécologie - 16 boulevard de Bulgarie - BP 90 347 - 35203 Rennes cedex 2

* Correspondance : jean.leveque@chu-rennes.fr

Déclaration publique d'intérêt

Jean Levêque déclare être consultant pour les laboratoires Sanofi Pasteur MSD et GlaxoSmithKline en relation avec les vaccins prophylactiques HPV.

INTRODUCTION

Le poids des infections au papillomavirus humain (HPV) en France est important et ne peut être résumé aux 1 000 décès annuels par cancer du col utérin [1] : outre les autres cancers anogénitaux et de la sphère ORL, ce sont chez la femme près de 50 000 cas de verrues génitales prises en charge [2] et 24 000 cas de lésions cervicales pré-malignes [3]. Les génotypes en cause dans les verrues génitales sont majoritairement HPV 6 et 11 [4], et les HPV 16 et 18 sont le plus souvent à l'origine des lésions pré-malignes [5] et cancéreuses [6].

Les études de phases 2 et 3 [7] des vaccins bi- (études portant sur plus de 30 000 patientes âgées de plus de 10 ans avec 4 ans de suivi au minimum) et quadrivalents (études portant sur plus de 20 000 patients dont 1 350 hommes âgés de 9 à 26 ans avec un suivi de 4 ans minimum) contre les virus HPV à haut risque ont fait la preuve scientifique de leur efficacité (protection au-delà de 90 % sur les lésions les plus sévères et donc les plus proches du cancer du col utérin, soit les CIN3 et adénocarcinomes *in situ*) (Tableau I) et de leur sécurité : les réactions au point d'injection sont les événements indésirables les plus fréquents, et les effets aderses les plus graves sont comparables entre les populations ayant reçu le vaccin et le placebo ou le contrôle (0,1 % de décès non liés au vaccin, 2,4 % de maladies auto-immunes).

Quarante-deux nations dont 23 pays européens ont émis des recommandations concernant la vaccination contre les virus HPV afin d'assurer la prévention primaire des lésions malignes dues à HPV 16 et 18, en particulier (vaccins bi- et quadrivalent) et des verrues génitales

provoquées par HPV 6 et 11 (vaccin quadrivalent) : 39 programmes (22 en Europe, à l'exception de l'Autriche) bénéficient d'un financement gouvernemental avec des indications variables selon les pays concernant le type du vaccin, la cible (certains pays prônant la vaccination des garçons) et les modalités vaccinales (âge du début et rattrapage) [8] (Tableau II).

Tableau I - Principaux résultats sur les lésions cervicales utérines des études de phase 3 des vaccins bi- et quadrivalents [7]

CIN 16-18	Vaccin (n =)	Placebo ou contrôle (n =)	Efficacité % [95 % IC]
Vaccin quadrivalent : population per-protocole, suivi : 4 ans			
CIN3	2 * /8 493	64 /8 464	96,9 [88,4-99,6]
Adénocarcinome <i>in situ</i>	0 /8 493	7 /8 464	100 [30,6-100]
Vaccin bivalent : population suivant le protocole, suivi : 40 mois			
CIN3+	2 * /7,338	24 /7,305	91,7 [66,6-99,1]
* Co-infections HPV			

Tableau II - Programmes de vaccination des pays européens comparables à la France et de la France [8]

Pays	Âge cible (ans)	Rattrapage (ans)
Belgique	10 - 13	13 - 18
Allemagne	12 - 17	-
Italie	12	14 - 24 selon les régions
Espagne	11 - 14	-
Royaume-Uni	12 - 13	13 - 17
Pays-Bas	12 - 13	13 - 16
France	11 - 14	15 - 18

Si le vaccin est un modèle d'efficacité avec une protection conférée large et une grande sécurité d'utilisation (après plus de 100 millions de doses vendues dans le monde, les agences gouvernementales sont unanimes à encourager la vaccination), la vaccination (c'est-à-dire l'implémentation de ce vaccin en population) peine à s'imposer dans certains pays dont le nôtre car outre les médecins, elle fait intervenir deux acteurs incontournables : le public au sens large (dont font partie les médias) et les autorités sanitaires.

I. DEUX MODÈLES VACCINAUX MAIS UNE CONCLUSION

Deux paramètres prédisent l'efficacité d'une vaccination : la couverture vaccinale, c'est-à-dire le pourcentage de population cible recevant effectivement la vaccination, et l'observance, soit, chez les vaccinées, le pourcentage de sujets vaccinés selon le schéma vaccinal optimal conférant la protection maximale (ici en l'espèce un schéma à 3 doses). En analysant les pratiques de quatre pays dont deux pays européens (la France et le Royaume-Uni) (Tableau III), il apparaît

Tableau III - Quatre exemples de vaccination HPV dans quatre pays

Pays	Cible	Organisation	Couverture 1 dose	Couverture 3 doses
France ¹	11-14 ans	Opportuniste	51 %	33 %
	Rattrapage : 19 ans inclus	Opportuniste	19 ans = 10 %	19 ans = 33 %
Australie ²	12-13 ans	Organisé école	-	73 %
	Rattrapage : 26 ans inclus	Organisé école + médecin généraliste	-	16-17 ans = 66 % 20-26 ans = 30 %
États-Unis ³	11-12 ans	Opportuniste	53 %	35 %
	Rattrapage : 26 ans inclus	Opportuniste	-	17 %
Angleterre ⁴	12-13 ans	Organisé école	91 %	87 %
	Rattrapage : 18 ans inclus	Organisé école + médecin généraliste	14 ans = 86 % 18 ans = 56 %	14 ans = 81 % 18 ans = 48 %

¹ <http://www.invs.sante.fr> ; ² <http://www.health.gov.au> ;
³ <http://www.cdc.gov/vaccines> ; ⁴ <https://www.wp.dh.gov.uk>

clairement que couverture vaccinale et observance sont dépendantes d'une vaccination organisée et précoce :

- Angleterre et Australie ont une politique vaccinale volontariste avec une vaccination précoce et prônée à l'école en collaboration avec les médecins généralistes : à ce titre, 87 % et 73 % des enfants de 12-13 ans sont vaccinés correctement avec 3 doses ;
- France et États-Unis d'Amérique, avec une vaccination opportuniste, ont des taux de couverture très inférieurs avec seulement environ 30 % des sujets de la cible privilégiée (respectivement 14 ans et 11-12 ans) ayant reçu les 3 doses de vaccin, et une vaccination tardive ayant pour conséquence une moins bonne couverture vaccinale et observance chez les sujets vaccinés le plus tardivement.

II. LES OBJECTIFS VACCINAUX FRANÇAIS NE SONT PAS REMPLIS

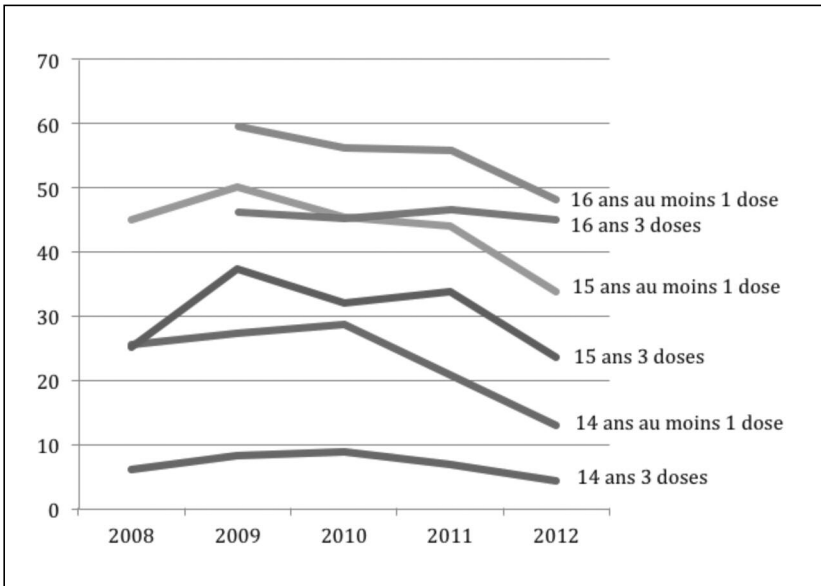
En étudiant l'échantillon généraliste des bénéficiaires (500 000 sujets représentant 1/97^e du régime général) au 31 décembre 2009, Fagot *et al.* [9] ont montré que si 96,5 % des vaccins étaient effectués en accord avec les recommandations 2007 du Haut Conseil de santé publique (HCSP), la tranche d'âge des 14 ans n'était pas la plus couverte, que le respect du schéma 3 doses était loin d'être optimal. De plus, le HCSP insiste sur une baisse de la couverture vaccinale entre 2010 et 2011 dans toutes les tranches d'âge concernées. Un travail récent portant sur un questionnaire par internet adressé aux mères de famille [10] corrobore ces données et donne un éclairage dynamique qui est inquiétant :

- le taux de couverture des 14-16 ans en 2012 n'est que de 22,9 % avec un schéma complet à 3 doses et de 31,7 % pour les patientes ayant reçu au moins une dose ; ces chiffres sont voisins de ceux obtenus par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés et l'Institut de veille sanitaire (CNAMTS/InVS) portant sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) [11] où, fin décembre 2011, la couverture vaccinale des 14 ans était de 15,8 % pour une dose et de 4 % pour un schéma 3 doses (et respectivement pour les 15 et 16 ans (1 dose/3 doses) : 35,8 %/20,2 % et 46,8 %/31,2 %) ;

- l'évolution des taux de couverture entre 2008 et 2012 montre clairement d'une part une désaffection vis-à-vis de la vaccination, et d'autre part une difficulté plus grande de toucher les tranches d'âge les plus jeunes (Figure 1) ;
- en notant que la médiocre couverture vaccinale ne se limite pas aux vaccins HPV [12] ;
- le tout assorti de fortes disparités régionales avec un différentiel de 10 % de couverture entre l'Est (taux de couverture de 28,5 %) et les régions méditerranéennes (18,5 %) qui tiennent à la fois à des motifs culturels et socio-économiques.

Ainsi la situation vaccinale en France pouvait-elle se définir comme une vaccination trop tardive donc aux dépens de la couverture et l'observance, un rattrapage privilégié, éthiquement compréhensible mais constituant un frein indirect à une vaccination précoce, et des objectifs vaccinaux mal perçus par la population.

Figure 1 - Évolution de la couverture vaccinale HPV (%) chez les filles de 14 à 16 ans entre 2008 et 2012 dans l'étude Vaccinoscopie [10]



III. LES PISTES POUR MIEUX FAIRE

III.1. La modification du calendrier vaccinal

Dans son avis du 28 septembre 2012 [13], le HCSP a conseillé une vaccination HPV entre 11 et 14 ans (donc concomitamment avec les vaccinations DTCoq et le rattrapage de la vaccination HVB) et a limité le rattrapage aux tranches d'âge 15-19 ans inclus. Cette décision devrait permettre une meilleure couverture vaccinale et observance, et devrait faire perdre au vaccin HPV une connotation sexuelle injustifiée qui est préjudiciable à la vaccination.

III.2. Convaincre les jeunes filles

Une publication de Mehu-Parant *et al.* [14] portant sur 606 étudiantes toulousaines s'est intéressée aux motifs allégués par les 30,4 % des étudiantes non vaccinées : 56 % d'entre elles ne connaissaient pas le vaccin, 21 % craignaient d'éventuels effets secondaires, 11 % s'estimaient non à risque, 1 % jugeait le vaccin inutile, ...et 1 % se l'était vu déconseillé. On voit donc qu'un effort de communication et d'information doit être entrepris en direction des jeunes filles y compris parmi celles ayant accès aux études supérieures. Plus récemment, toujours chez des étudiantes, une étude marseillaise [15] par questionnaire s'est intéressée aux facteurs influençant la probabilité d'être vaccinée (dans ce travail, 41,6 % des participantes seulement étaient vaccinées) : l'âge jeune, le haut niveau socio-économico-culturel des parents, la connaissance de la vaccination et le fait d'avoir un médecin généraliste favorable à la vaccination étaient statistiquement significativement associés à la vaccination.

III.3. Convaincre les mères

Les jeunes filles consultent peu : moins de 3 fois par an en moyenne et 15 % des 10-18 ans ne voient aucun médecin dans l'année ; l'avis parental est donc décisif.

Deux études récentes permettent de mieux comprendre l'avis des mères des jeunes filles susceptibles d'être vaccinées. Un premier travail portant sur 210 mères de filles de 14 à 18 ans a recueilli leurs sentiments vis-à-vis de la vaccination HPV : 54,3 % d'entre elles étaient favorables

à la vaccination et 38,1 % opposées (7,8 % de données manquantes) ; chez ces dernières étaient mis en avant le manque d'information (19,5 %), l'attentisme (10,5 %), l'absence de prise de position (« si ma fille le demande » : 7,1 %) et le fait que le vaccin soit considéré comme inutile (1 %) ; les conditions d'acceptation du vaccin sont, dans ce travail, le fait que des enfants aient déjà été vaccinés dans ces familles, et que les mères bénéficient de connaissances médicales concernant les indications vaccinales, tandis que les freins à la vaccination sont le côté récent et la crainte des effets secondaires [16]. Dans le cadre de l'étude Vaccinoscopie [10], l'avis des 1 136 mères correspondantes a été sollicité par internet (donc par le biais socioculturel) : ces femmes s'estimaient bien informées (89,3 %) et 37,6 % d'entre elles avaient vacciné leurs filles, 27,1 % allaient le faire, 15,3 % étaient hésitantes et 19,7 % opposées. Parmi les réponduses, 76,4 % avaient une opinion favorable de la vaccination et les 24,5 % mères se déclarant réservées vis-à-vis du vaccin HPV l'étaient par crainte des effets secondaires potentiels (28,9 %) et par manque de recul (27,8 %). Enfin, ce travail souligne le rôle du médecin traitant dans le choix vaccinal : il est la première source d'information (92,4 %, bien devant les proches et le pharmacien) et son avis est suivi par 44,5 % des femmes interrogées.

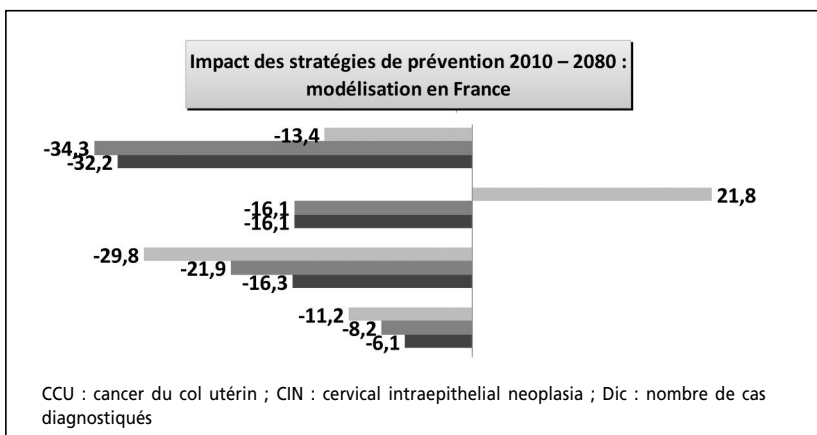
Informé les mères vise à les convaincre de vacciner leurs filles avant les premiers rapports sexuels et rassurer sur les effets indésirables, en particulier l'absence de sur-risque de maladie auto-immune lié au vaccin. À ce titre deux études françaises sont à notre disposition :

- une étude de cohorte pilotée par l'assurance maladie suivant 1 774 622 jeunes filles de 11 à 15 ans dont 34 % ont été vaccinées : aucune différence n'a été mise en évidence entre les vaccinées et les non vaccinées en termes de déclaration de maladie auto-immune (respectivement 2,01 et 2,09/10 000 patientes/années, soit un HR = 1,08 [95 % IC : 0,91-1,29]) ;
- une étude cas-témoins issue du réseau franco-canadien d'études PGRx où 109 centres français ont ciblé 9 maladies auto-immunes chez des patientes ayant été vaccinées par le vaccin quadrivalent : 248 cas de maladies auto-immunes ont été appariés à 1 001 témoins et le pourcentage de vaccinées était statistiquement identique chez les cas et les témoins (10,5 % et 23,2 % respectivement, soit un OR = 0,72 [0,45-1,18]).

III.4. Convaincre les autorités de santé

Les modélisations françaises [17] sont très en faveur d'un dépistage organisé associé à une couverture vaccinale à 80 % (taux recommandé par le HCSP) permettant une diminution du nombre de CIN à traiter et une baisse de plus de 30 % de l'incidence et de la mortalité liée au cancer du col utérin : cette association de prévention primo-secondaire remporte la palme de l'efficacité au bénéfice des femmes... mais aussi des économistes de la santé (Figure 2).

Figure 2 - Modélisation des stratégies de prévention du cancer du col de l'utérus en France [17]



De plus, les publications les plus récentes font état d'une protection vaccinale vis-à-vis des autres sites intéressés par l'HPV génitaux [18] : anus, ORL tant chez l'homme que la femme.

Ce point est particulièrement important d'autant plus que récemment a été mise en évidence par le réseau de veille épidémiologique américain (SEER) [19] une augmentation chez la femme entre 1975 et 2009 des cancers HPV induits ne bénéficiant pas de dépistage (cancers anaux vulvaires et ORL), tandis que les cancers du col qui relèvent du dépistage voient leur incidence diminuer durant la même période : on voit donc ici l'intérêt d'une prévention primaire vaccinale.

Le dernier point sensible dans notre système de santé concerne les intrications majeures entre statut socio-économique, prévention primaire vaccinale et secondaire par dépistage cytologique et risques de cancer soulignés là encore par le réseau SEER [19] :

- les femmes les moins suivies sur le plan cytologique sont celles qui sont les plus exposées cumulant les facteurs de risque ;
- le faible niveau socio-économique est directement corrélé à une exposition plus importante à l'HPV, une moindre pratique du dépistage, et une diminution de la couverture vaccinale.

De plus, une faible couverture vaccinale a comme résultante une diminution de l'immunité de troupeau (protection indirecte des non vaccinées par les vaccinées par le biais d'une diminution globale du portage viral).

CONCLUSION

Les bénéfices de la vaccination HPV sont bien établis et ont convaincu les médecins : reste que des efforts sont à faire en France pour améliorer couverture et observance vaccinale dont les enjeux sont médico-économiques. C'est le rôle de tous, médecins praticiens (convaincre les jeunes patientes et leurs mères) mais aussi pouvoirs publics en promouvant une information du public et une politique vaccinale de santé publique : la politique volontariste appliquée au Royaume-Uni mérite à ce titre toute notre attention.

Bibliographie

- [1] <http://inca.fr>. 2013.
- [2] Monsonogo J, Breugelmanns JG, Bouee S, Lafuma A, Benard S, Remy V. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:107-13.
- [3] Bergeron C, Cohet C, Bouée S, Lorans C, Rémy V. Coût de la prise en charge des frotis papillomavirus humains (HPV) dans des frotis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. *Bull Epidémiol Hebd* 2007;4-6.
- [4] Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am J Med* 1997;102:16-20.
- [5] Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demaoin M. Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frotis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. *Bull Epidémiol Hebd* 2014;241-8.
- [6] De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
- [7] <http://www.ema.europa.eu/docs/fr>. 2013.
- [8] Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J *et al.* The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill* 2010;15.
- [9] Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011;29:3610-6.
- [10] Denis F, Cohen R, Stahl JP, Martinot A, Dury V, Le Danvic M *et al.* Papillomavirus vaccination in France according to 2008 to 2012 Vaccinoscopie ((R)) data. *Med Mal Infect* 2014;44:18-24.
- [11] <http://www.invs.sante.fr>. 2013.
- [12] Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Lery T, Lepetit H, Martinot A *et al.* Couverture vaccinale: les ados en danger... Le point à l'occasion de la semaine de la vaccination. *Med Mal Infect* 2012;42:139-40.
- [13] <http://www.hcsp.fr>. 2012.
- [14] Mehu-Parant F, Rouzier R, Soulat JM, Parant O. Eligibility and willingness of first-year students entering university to participate in a HPV vaccination catch-up program. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:186-90.
- [15] Baudoin A, Sabiani L, Oundjian F, Tabouret E, Agostini A, Courbiere B *et al.* Vaccination anti-HPV : évaluation de la couverture vaccinale et des facteurs qui l'influencent chez les lycéennes et étudiantes de la région PACA. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 (*In press*).
- [16] Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard AC, Regnier V *et al.* French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. *BMC public health* 2012; 12:1034.
- [17] <http://www.invs.sante>. 2008.
- [18] Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C *et al.* EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer* 2012; 131:1969-82.
- [19] Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175-201.