Human Papillomavirus : Pourquoi vacciner les garçons?

Géraldine Blanchard Rohner, Marie Rohr, Klara Posfay Barbe

Introduction

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont communes et produisent des lésions épithéliales de la peau, ainsi que des muqueuses génitales et non génitales. Bien que la plupart des infections à HPV soient bénignes et auto-limitées, une infection persistante par certains types de HPV peut mener à une variété de lésions malignes.

Le potentiel oncogénique du HPV a été observé dans les années 1980, lorsque du DNA de l'HPV a été retrouvé dans la majorité des cancers du col de l'utérus, et que des études épidémiologiques ont pu confirmer que ces cancers étaient causés par la transmission sexuelle d'environ 12 sous-types de HPV, en particulier l'HPV 16 et l'HPV 18[1].

Par la suite, il a été démontré que des infections par les HPV16 et 18 (et d'autres sérotypes à haut risque) étaient aussi responsables d'un nombre élevé de cancers ano-génitaux et oropharyngés[2].

Selon une étude par Parkin et al.[3], les cancers du col de l'utérus sont attribuables dans 100% des cas à l'HPV, le cancer du pénis dans 40% des cas, les cancers de la vulve et du vagin dans 40% des cas, les cancers de l'anus dans 90% des cas, et ceux de l'oro-pharynx dans 12% des cas *(cf. Figure 1)*.

Bien que le dépistage systématique cytologique soit une approche efficace pour prévenir le cancer du col de l'utérus, il s'agit d'une pratique coûteuse et, une fois que les lésions pré-cancéreuses sont là, le traitement reste lourd et invasif (chirurgie de curetage). De plus, il n'y a pas de méthode de dépistage préventive pour les autres cancers associés à l'HPV.

Physiopathologie de l'infection à HPV

Les infections génitales à HPV peuvent se manifester par des lésions subcliniques ou bénignes, telles que des verrues externes ou anales (condylomes), des dysplasies de bas-grade du col de l'utérus, de l'anus, de la vulve, du vagin ou du pénis. La plupart des lésions de bas-grade guérissent spontanément en 6-12 mois. Cependant, chez certains patients, l'infection persiste, et si elle est causée par un type de HPV à haut risque, elle peut progresser vers un cancer invasif.

Epidémiologie

L'infection génitale à HPV se transmet par contact sexuel. On estime qu'environ 80% des femmes sexuellement actives vont acquérir au moins une infection génitale à HPV tout au long de leur vie, dont la moitié sera par un HPV à haut risque. Le risque est le plus élevé dans les 2 premières années du début de l'activité sexuelle. Le risque d'infection augmente avec le nombre de partenaires sexuels, mais l'infection est si fréquente que même un premier rapport sexuel augmente substantiellement le risque[4]. Les classes d'âge les plus touchées par l'infection à HPV sont les moins de 25 ans.

Prévention par la vaccination

Le développement de vaccins pour prévenir la plupart des infections par les types d'HPV oncogéniques (principalement les HPV16 et 18) joue un rôle majeur dans la prévention de ces infections très endémiques et potentiellement létales. Les vaccins sont efficaces pour prévenir une nouvelle infection persistante et le développement de dysplasie, mais ils n'ont aucun effet sur les infections préexistantes. Comme les femmes ont un risque élevé de développer une infection invasive à HPV lorsqu'elles commencent à avoir une activité sexuelle, il est important de les vacciner avant les premiers rapports sexuels.

Deux vaccins sont autorisés et commercialisés dans le monde depuis 2006, le Cervarix© et le Gardasil©. En 2006, le Gardasil© a été approuvé par la US FDA et l'EMEA pour la prévention des lésions génitales liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (soit un vaccin quadrivalent) chez les femmes entre 9 et 26 ans. Plus tard, le Cervarix© a été approuvé par l'EMEA en 2007 et la FDA en 2009 pour la prévention des cancers cervicaux touchant les femmes entre 9 et 25 ans (HPV 16 et 18, vaccin bivalent). Dès 2009, le Gardasil© a été autorisé par la FDA pour les garçons entre 9 et 26 ans pour la prévention des verrues génitales. Un nouveau vaccin nonavalent (Gardasil9©) a récemment été développé et devrait protéger contre 90% des souches responsables des cancers du col de l'utérus (protection contre les sérotypes 16, 18 et 31, 33, 45, 52, 56 et 58)[5]. Ce vaccin n'est pour le moment pas recommandé en Suisse.

Recommandations en Suisse

Les deux vaccins, bivalent et quadrivalent, sont actuellement disponibles en Suisse. Les premières recommandations vaccinales suisses concernant le HPV datent de l'année 2007. Les recommandations initiales concernaient toutes les filles et les jeunes femmes âgées de 11 à 14 ans pour la vaccination de base, et les filles âgées de 15 à 19 ans pour la vaccination de rattrapage, plus les femmes de 20 à 26 ans pour la vaccination complémentaire[6),7)].

Depuis juillet 2015, ces recommandations concernent également les garçons de 11 à 26 ans à titre de vaccination complémentaire[6] *(cf tableau 1)*.

Ces recommandations, émises par la Commission Fédérale pour les Vaccinations, se base sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)[8], qui proposaient un schéma initial à 3 doses pour tous. Ce schéma de vaccination a été modifié en 2012, avec une recommandation de 2 doses chez les filles et les garçons de moins de 15 ans, étant donné la bonne réponse vaccinale dans cette catégorie d'âge chez les deux sexes.

Ces recommandations ne sont pas encore autorisées officiellement par Swissmedic, mais l'OFSP et la Commission Fédérale pour les Vaccinations se sont alignés sur l'agence européenne, ainsi que sur les agences canadiennes et américaines du médicament qui recommandent également ce schéma à deux doses.[9)-11)] La vaccination reste, par contre, recommandée à 3 doses pour les plus de 15 ans[8),6)].

Chez les garçons, seule la vaccination quadrivalente est recommandée pour prévenir le cancer de l'anus et les lésions précancéreuses associées, qui sont principalement causées par les HPV 16 et 18, ainsi que pour la prévention des verrues génitales, surtout causées, elles, par les HPV 6 et 11[6].

Pourquoi ce changement de recommandation ?

Les infections à HPV sont les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes[12]. Elles touchent de façon indifférenciée les hommes et les femmes. Jusqu'à 2015, la vaccination s'était concentrée sur les adolescentes et les femmes jeunes, car l'HPV est responsable de 100% des cancers du col de l'utérus avec une responsabilité de l'HPV 16 dans 55-60% des cas et de l'HPV 18 dans 10-15% des cas[13)-15)]. En nombre absolu, ces infections sont responsables d'environ 500'000 cancers du col de l'utérus chez les femmes chaque année dans le monde et d'environ 266'000 morts/an[3), 16)]. Les autres tumeurs associées à l'HPV, dont certaines sont exclusivement masculines, sont causées par les mêmes sous-types d'HPV qui causent les cancers du col de l'utérus. En effet, il a été rapporté qu'entre 84-90 % des cancers de l'anus étaient causés par l'HPV (12 700 cas par an), avec 88% de tous les cas causés par les HPV16 et 18[17)], de plus 40% environ des cancers du pénis sont causés par l'HPV, avec plus particulièrement 35% des carcinomes squameux kératinisants, 80% des cancers basaux et 100% des cancers verruqueux[18)].

En Suisse, selon les données 2007-2011 du NICER publiées dans le bulletin de l'OFSP en 2015[7)], 79-183 cas/an de cancers chez les hommes sont associés aux HPV 16/18. Chez les femmes, ce nombre est évalué à 285-320 cas par année.

Ces virus sont responsables également de lésions non cancéreuses tels les condylomes ano-génitaux dans les deux sexes (incidence annuelle mondiale de 160-289/100'000) avec une incidence annuelle médiane de 137/100'000 pour les hommes et 120.5/100'000 pour les femmes[19)], mais également de certaines lésions ORL (lichen plan oral entre 15-20% d'association)[20)-22)].

Premières études d'efficacité

Deux études de phase III ont été menées en 2011 sur de grandes cohortes de patients masculins âgés entre 16 et 26 ans. La première étude a évalué l'efficacité et la tolérance du vaccin quadrivalent versus placebo dans une étude multicentrique incluant 18 pays et 4065 patients (dont 85% d'hétérosexuels). Elle a démontré que la vaccination avait une efficacité sur la prévention de l'apparition de lésions génitales externes de 84% (analyse per protocole), ce qui correspond à une efficacité de 92% chez les hétérosexuels masculins et 79% chez les homosexuels masculins. Concernant le portage des HPV contenus dans les vaccins, ils ont observé une diminution de 86%[23)].

Une autre étude a étudié l'efficacité de cette vaccination quadrivalente chez des sujets homosexuels masculins et a évalué une efficacité de 78% sur la diminution des cancers anaux (en analyse per-protocole), ainsi qu'une réduction des infections latentes à HPV de 92%[24)]. Des études de cohorte devraient encore être menées pour évaluer de façon précise l'impact de cette vaccination sur l'apparition des cancers associés à l'HPV chez les hommes et chez les femmes.

Effets indésirables

Les vaccins contre le HPV sont sûrs: il s'agit de vaccins inactivés, qui ne contiennent que l'enveloppe externe du virus. Ils peuvent donc être donnés aux patients immunosupprimés sans danger de provoquer la maladie. La vaccination est très bien tolérée. Les seuls effets indésirables reportés sont ceux classiquement reportés après une vaccination, telle que rougeur, douleur ou gonflement sur le site d'injection et, parfois, de la fièvre. Toutes ces réactions disparaissent spontanément en quelques jours. A noter que les problèmes de santé qui touchent les adolescents (telles que maladies auto-immunes rares, par exemple la sclérose en plaque) n'ont pas augmentés depuis l'introduction des vaccins HPV[25), 26)].

Rôle clé du pédiatre traitant/du service de la santé scolaire dans cette prise en charge

Plusieurs études ont été menées pour comprendre quels étaient, pour les parents et les adolescents, les facteurs les encourageant à se vacciner contre l'HPV, notamment pour les garçons.

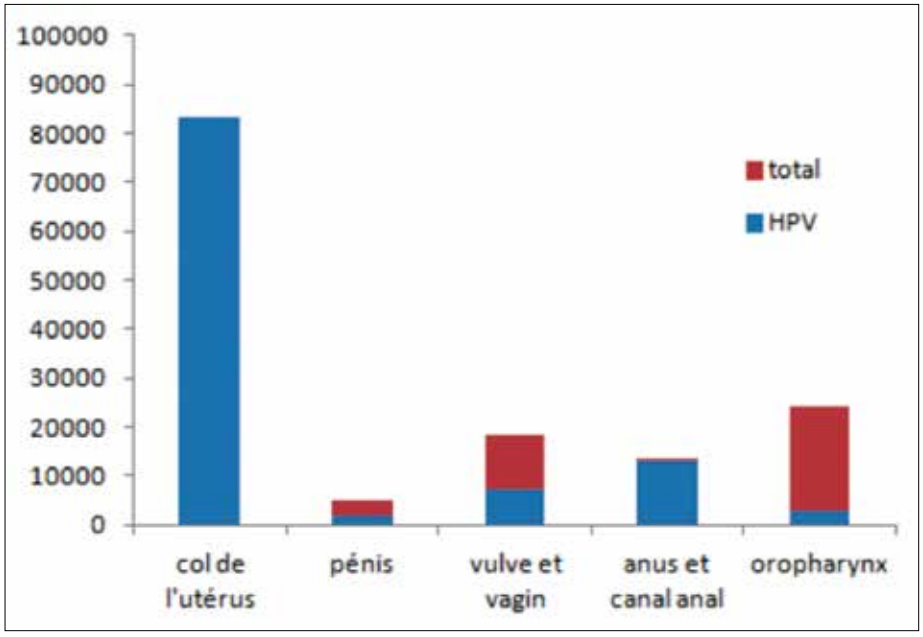


Figure 1 : Incidence annuelle des cancers totaux et attribuables à l'HPV dans les pays développés en 2002 selon Parkin DM [3)]

	Nombre de doses	schéma
Vaccinations de base		
Filles entre 11-14 ans	2 doses	à 0-6 mois
Vaccinations de rattrapage		
Filles entre 15-19 ans	3 doses	à 0, (1)-2, 6 mois
Vaccinations complémentaires		
Filles entre 20-26 ans (ou même plus tard)*	3 doses	à 0, (1)-2, 6 mois
Garçons entre 11-26 ans	2 doses si 1ere dose avant 15 ans, sinon 3 doses	à 0, (1)-2, 6 mois

*Indication individuelle (bénéfice limité si infection antérieure (>4-6 partenaires))

Tableau 1 : Recommandations actuelles de vaccinations contre l'HPV en Suisse[30)]

Il ressort de ces études que la première cause de non-vaccination est le manque d'information concernant cette maladie/ce vaccin[27), 28)]. En miroir, il a été observé que la première motivation à se faire vacciner dépendait des recommandations des personnels de santé[27)], de l'information quant au risque engendré par l'absence de vaccination contre l'HPV, ainsi que l'augmentation de la perception des bénéfices de celle-ci[29)].

Dans une enquête nationale suisse réalisée chez des femmes de 18 à 49 ans, il ressortait également que la volonté de se faire vacciner était liée aux recommandations des médecins dans 27% des cas et aux recommandations faites à l'école dans 23% des cas[7)].

Conclusion

En tant que pédiatres, nous devons recommander la vaccination contre l'HPV chez tous nos adolescents garçons et filles afin de prévenir les cancers (cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, de l'anus, du pénis, et oro-pharyngé) et les verrues génitales associés aux infections à HPV. Bien que la vaccination fasse partie des recommandations de vaccination de base chez la fille entre 11 et 14 ans, ciblant les filles avant les premiers rapports sexuels, une vaccination complémentaire est recommandée jusqu'à 26 ans, voire plus, selon une indication individuelle. Il faut savoir que le bénéfice est limité s'il y a déjà eu une infection à HPV dans le passé (> 4-6 partenaires sexuels). Pour les filles, cette vaccination est estimée comme nécessaire à la santé individuelle et publique. En comparaison, les garçons ont aussi souvent que les filles des verrues génitales, mais le nombre de cancers provoqués par l'HPV est un peu moins élevé chez eux. Ainsi, les recommandations actuelles de vaccination du garçon contre l'HPV font partie de la vaccination complémentaire.

Références

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55(4): 244-65.
2. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. Cancer 2008;113(10 Suppl): 3036-46. doi:10.1002/cncr.23764.
3. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118(12): 3030-44. doi:10.1002/ijc.21731.
4. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med 2008; 43(4 Suppl): S5-25, S25.e1-41. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.07.009.
5. OFSP. Les génotypes des papillomavirus humains dans les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus en Suisse au début des programmes cantonaux de vaccination: l'étude CIN3+plus. February 2017.
6. Bulletin de l'OSFP. Vaccination contre les HPV: recommandation de vaccination complémentaire pour les garçons et jeunes hommes âgés de 11 à 26 ans. March 2015.
7. Bulletin de l'OFSP. La vaccination contre le HPV en Suisse: résultats d'une enquête nationale réalisée en 2014. June 2015.
8. World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. Vaccine June 2017. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.069.
9. Human papillomavirus vaccines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
10. Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html.
11. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Information for Clinicians. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/index.html.
12. Bloem P, Ogbuanu I. Vaccination to prevent human papillomavirus infections: From promise to practice. PLoS Med 2017; 14(6): e1002325. doi:10.1371/journal.pmed.1002325.
13. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189(1): 12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
14. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11(11): 1048-56. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
15. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348(6): 518-27. doi:10.1056/NEJMoa021641.
16. International Agency for Resaerch on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx.
17. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine 2012; 30 Suppl 5: F12-23. doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
18. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am J Pathol 2001; 159(4): 1211-1218. doi:10.1016/S0002-9440(10)62506-0.
19. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis 2013; 13: 39. doi:10.1186/1471-2334-13-39.
20. Mattila R, Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions. Oral Oncol 2012; 48(10): 980-4. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.04.009.
21. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. Med Microbiol Immunol (Berl) 2003; 192(3): 145-8. doi:10.1007/s00430-002-0161-y.
22. Campisi G, Giovannelli L, Aricò P, et al. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 98(6): 705-11. doi:10.1016/S1079210404002896.
23. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011; 364(5): 401-11. doi:10.1056/NEJMoa0909537.
24. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011; 365(17): 1576-85. doi:10.1056/NEJMoa1010971.
25. Siegrist C-A, Lewis EM, Eskola J, Evans SJW, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(11): 979-84. doi:10.1097/INF.0b013e318149dfea.
26. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. J Autoimmun 2017; 79: 84-90. doi:10.1016/j.jaut.2017.01.005.
27. Tan TQ, Gerbie MV. Perception, Awareness, and Acceptance of Human Papillomavirus Disease and Vaccine Among Parents of Boys Aged 9 to 18 Years. Clin Pediatr (Phila) 2017; 56(8):7 37-43. doi:10.1177/0009922816682788.
28. Mohammed KA, Vivian E, Loux TM, Arnold LD. Factors Associated With Parents' Intent to Vaccinate Adolescents for Human Papillomavirus: Findings From the 2014 National Immunization Survey-Teen. Prev Chronic Dis 2017; 14: E45. doi:10.5888/pcd14.160314.
29. Perez S, Tatar O, Gilca V, et al. Untangling the psychosocial predictors of HPV vaccination decision-making among parents of boys. Vaccine 2017; 35(36): 4713-21. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.043.
30. OFSP. Plan de vaccination suisse 2017. January 2017.

Correspondance

Dr G Blanchard Rohner,
Cheffe de clinique d'immuno-vaccinologie,
Département de l'Enfant et de l'Adolescent,
Hôpitaux universitaires de Genève.
Geraldine.blanchardrohner@hcuge.ch