



HAL
open science

Papillomavirus : caractéristiques virales et prévention

Margaux Monhurel

► **To cite this version:**

Margaux Monhurel. Papillomavirus : caractéristiques virales et prévention. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03449927

HAL Id: dumas-03449927

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03449927>

Submitted on 25 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Papillomavirus : Caractéristiques virales et prévention

Présentée par
Margaux MONHUREL

Soutenue publiquement le 18/05/2021
devant le jury composé de

M. Jean-Christophe GIARD	Professeur des Universités	Président du jury
Mme Anne DHALLUIN	Maitre de conférences des Universités	Examineur
Mme Anne-Sophie MOUCHEL	Docteur en Pharmacie	Examineur
M. Matthieu PERDRIEL	Docteur en Pharmacie	Examineur

Thèse dirigée par Anne DHALLUIN

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR.....	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR.....	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR.....	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR.....	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR.....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR.....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Dhalluin, ma directrice de thèse, qui a su m'encadrer et me conseiller lors de l'écriture de ce manuscrit, ainsi que pour sa bienveillance et sa gentillesse.

Merci à M Giard d'avoir accepté de présider ce jury.

Egalement toute l'équipe de la pharmacie le Hague Dike pour m'avoir guidé durant mes années d'études. Je remercie plus particulièrement Anne-Sophie Mouchel pour son aide, le partage de ses connaissances et son soutien depuis ma deuxième année d'étude.

Je remercie Matthieu Perdriel, pour son encadrement durant mon stage de 6ème année et pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je remercie toute ma famille. Plus particulièrement ma mère pour avoir été toujours présente pour moi et d'avoir toujours cru en moi. Mon père, pour sa présence à mes côtés. Ma sœur, qui a pris le temps de relire ce travail.

Merci à Juliette, Anaëlle, Mathilde, Coralie, Elise et Marie d'avoir partagé mes années d'études à la faculté de Caen. A Tristan, pour avoir été présent à mes côtés et m'avoir toujours épaulé.

Aux membres du jury, pour prendre le temps de lire et de juger ce travail.

Table des matières

Introduction.....	13
Chapitre I :.....	14
I. Modalités d'infection.....	14
I.1. Mode de transmission des HPV.....	14
I.2. Facteurs de risque :.....	15
I.3. Pathogénicité.....	15
I.4. Tropisme.....	15
I.5. Lésions en fonction des génotypes viraux.....	15
I.5.a. Lésions bénignes.....	17
I.5.b. Dysplasies.....	18
I.5.c. Infections de haut grade.....	19
I.5.c.1. Pour les deux sexes :.....	19
I.5.c.2 Chez la femme.....	20
I.5.c.3 Chez l'homme :.....	20
II. Classification.....	20
II.1. Classification basée sur la séquence génomique.....	21
II.2. Classification basée sur le tropisme.....	22
II.3. Classification selon le potentiel oncogène.....	23
III. Propriétés générales des papillomavirus.....	24
III.1 . Structure générale de la famille des papillomavirus.....	24
III.1.a. La région E pour « Early ».....	25
III.1.b. La région L pour « Late ».....	25
III.1.c. La région non codante LCR.....	25
III.2. Organisation du génome : exemple de HPV-16.....	26
III.3. Cycle viral.....	28
III.3.a. Rencontre et attachement du virus à la cellule cible.....	28
III.3.b. Entrée et décapsidation.....	29
III.3.c. Expression des gènes viraux et amplification du génome viral.....	29
III.3.d. Assemblage et relargage des virions nouvellement formés.....	29
III.4. Les différents types de cycles viraux.....	29
III.5. Oncogenèse virale.....	31
III.5.a. Intégration au génome.....	31
III.5.b. Action conjuguée de E6 et E7 dans la prolifération cellulaire.....	31
III.5.b.1. Protéine E6.....	32
III.5.b.2. Protéine E7.....	33

III.5.c. Lien entre E6 et E7.....	34
III.6. Mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire suite à l'infection d'HPV.....	35
III.6.a. Réponse immunitaire innée (réponse inflammatoire).....	36
III.6.b. Contrôle possible de l'expression des TLR par HPV.....	37
III.6.c. Effets de l'infection par HPV sur les molécules de l'immunité innée. .	37
III.6.d. Le micro environnement.....	38
III.6.e. Altération de la présentation antigénique.....	38
III.6.f. Immunité à médiation cellulaire.....	39
III.6.g. Immunité à médiation humorale.....	40
III.6.h. Système Immunitaire commun des Muqueuses : SICM.....	41
III.6.i. Barrière épithéliale.....	41
III.6.j. Implication d'un déficit relatif en IgA sécrétoire et de la prédominance des IgG.....	42
Chapitre 2 : Données épidémiologiques.....	43
I. Notions d'épidémiologie :.....	43
I.1. L'incidence.....	43
I.2 La prévalence.....	43
II. Les pathologies associées aux HPV.....	44
III. Le cancer du col de l'utérus.....	44
III.1. CCU en France.....	45
III.1.a. Evolution de 1990 à 2018.....	45
III.1.b. Etat des lieux en 2018.....	46
III.1.c. Hétérogénéité géographique en France.....	46
III.1.d. Distribution des différents types d'HPV.....	47
III.1.e. Dépistage :.....	47
III.1.f. Survie.....	48
III.2. Dans le monde.....	48
III.2.a. Age.....	49
III.2.b. Prévalence dans les différents pays.....	49
III.2.c. Prévalence suivant l'âge.....	50
III.2.d. Distribution des différents types d'HPV.....	51
IV. Infection à HPV.....	52
IV.1. Chez l'homme.....	52
IV.2. Cancers induits par HPV en France.....	53
IV.3. Cancers induits par HPV dans le monde.....	54
IV.4. Condylomes acuminés.....	55
V. Conclusion.....	56
Chapitre III : Prévention et traitements.....	57

I. Prévention du cancer du col de l'utérus.....	57
I.1 Prévention primaire : la vaccination anti-HPV.....	57
I.1.a. Mécanisme d'action des vaccins anti-HPV.....	58
I.1.a.1. Fabrication des VLP (pseudo particules virales).....	58
I.1.a.2. Mécanisme d'action des vaccins.....	60
I.1.b. Gardasil®.....	61
I.1.b.1 Composition.....	61
I.1.b.2. Indications.....	62
I.1.b.3. Recommandations selon le calendrier vaccinal 2020.....	62
I.1.b.4. Schéma vaccinal.....	62
I.1.b.5. Contre indications (29).....	63
I.1.b.6. Arrêt de commercialisation (31).....	63
I.1.c. Cervarix®.....	64
I.1.c.1. Composition.....	64
I.1.c.2. Indication.....	64
I.1.c.4. Recommandations selon le calendrier vaccinal 2020.....	64
I.1.c.5. Schéma vaccinal.....	65
I.1.c.6. Contre-indications.....	65
I.1.d. Gardasil 9®.....	65
I.1.d.1. Composition.....	66
I.1.d.2. Indications.....	66
I.1.d.3. Recommandations selon le calendrier vaccinal 2020.....	66
I.1.d.4. Schéma vaccinal.....	67
I.1.d.5. Contre-indications.....	68
I.1.e. Effets indésirables des vaccins anti-HPV.....	68
I.1.f. Conservation des vaccin anti-HPV.....	69
I.1.g. Les adjuvants.....	69
I.1.h. Les vaccins et leurs types d'HPV.....	70
I.1.i. Efficacité des vaccins anti-HPV.....	71
I.1.i.1. Efficacité sur les lésions pré-cancéreuses.....	71
I.1.i.2. Efficacité sur le cancer du col de l'utérus.....	72
I.1.j. Immunogénicité.....	72

I.1.k. Ouverture de la vaccination <i>aux hommes</i>	75
I.1.l. Actualisation des programmes de vaccination HPV en France.....	76
I.2. Prévention secondaire : le dépistage.....	77
I.2.a. L'examen cytologique :.....	77
I.2.b. Le test HPV :.....	78
II. Traitements :.....	79
II.1. Cancer du col de l'utérus :.....	79
II.1.a. Chirurgie :.....	79
II.1.b. Radiothérapie.....	79
II.1.c. Chimiothérapie.....	79
II.2. Condylomes :.....	80
Chapitre IV : Couverture vaccinale et axes d'améliorations.....	81
I. Etat des lieux en France.....	81
I.1. Couverture vaccinale.....	81
I.2. Disparité régionale :.....	82
I.3. Conclusion.....	83
II. Couverture vaccinale en Europe.....	84
II.1. Disparité entre pays.....	84
II.1.a. Mise en place de la vaccination.....	84
II.1.b. Age de la vaccination.....	85
II.1.c. Types de vaccins et <i>prix</i>	85
II.1.d. Aspect réglementaire.....	86
II.1.e. Mise en œuvre pratique de la vaccination.....	86
II.1.f. Prescription médicale.....	87
II.1.g. Paramètres de vaccination.....	87
II.1.h. Distribution du vaccin.....	88
II.1.i. Invitations et rappels.....	88
II.1.j. Conclusion.....	88
III. Expérimentation pour l'amélioration de la couverture vaccinale.....	89
IV. Frein à la vaccination.....	90
IV.1. Influence de la perception de la maladie et du vaccin sur le statut vaccinal	90
IV.1.a. Résultats de l'étude.....	90
IV.1.b. Circonstance de non vaccination.....	91
IV.1.c. Conclusion.....	91
IV.2. Attitude des médecins généralistes.....	92
IV.3. Controverse en France.....	93
IV.3.a. Position de l'ANSM.....	93
IV.3.b. Position de l'OMS.....	94

Conclusion.....	95
Bibliographie.....	97
Annexes.....	101
VU, LE PRESIDENT DU JURY.....	105

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIS : Adénocarcinomes *in situ*

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARNm : Acide ribonucléique messenger

BPV : Bovine papillomavirus

CCU : Cancer du col de l'utérus

CIN : Néoplasie cervicale intraépithéliale

CHMP : Committee for human medical product

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

EMA : Agence européenne des médicaments

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

HPV : Human Papillomavirus

HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes

IARC : Centre international de recherche sur le cancer

IFN : Interférons

IL : Interleukine

IST : Infection sexuellement transmissible

INCa : Institut national de cancer

JPC : Jonction pavimento-cylindrique

LCR : Long Control Région

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

NK : Natural Killer

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Otorhinolaryngologie

PA : Personnes âgées

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PND0 : Programme national de dépistage organisé

POL : Phase ouverte de lecture

PRR : Pathogen recognition receptors

PRR : Papillomatose respiratoire récurrente

RCP : Résumé des caractéristiques des produits

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SICM : Système Immunitaire commun des Muqueuses

TLR : Toll-Like receptors

TSM : Taux standardisé monde

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VLP : Virus like particules

Liste des Figures

Figure 1 : Verrue palmaire.....	17
Figure 2 : Papillome laryngé.....	17
Figure 3 : Condylomes (3).....	17
Figure 4 : Infection à HPV et lésions précancéreuses (4).....	19
Figure 5 : Structure HPV (7).....	25
Figure 6 : HPV-16 : protéines (8).....	27
Figure 7 : Organisation du génome viral d'HPV.....	27
Figure 8 : Les étapes essentielles du cycle viral (9).....	28
Figure 9 : Cycle de réplication virale en phase non productive (1) et productive (2).	30
Figure 10 : Stades et transcription des HPV-16 et 18 dans les dysplasies et les cancers du col utérin (9).....	33
Figure 11 : Rôle de pRb et p107 dans le cycle cellulaire.....	34
Figure 12 : Mécanismes d'action de E6 et E7 (10).....	35
Figure 13 : Pathologies induites suite à l'infection des HPV (Europe) (16).....	44
Figure 14 : Taux standardisé monde (TSM) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes années (PA), estimations France métropolitaine, 1990-2018 (18).....	45
Figure 15 : Rapports standardisés d'incidence (SIR) du cancer du col de l'utérus lissés par département de France métropolitaine (2007-2016), et d'incidence observée en Guadeloupe (2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane (2010-2014) ; la référence est le taux pour la France métropolitaine (SIR=1) (20).....	47
Figure 16 : Carte mondiale des taux d'incidence standardisés sur l'âge pour 100 000 personnes, tous âges, en 2008 pour le cancer du col utérin (22).....	49
Figure 17 : Prévalence de l'infection HPV chez les femmes ayant une cytologie normale selon les régions du monde (23).....	50
Figure 18 : Prévalence de l'infection HPV génitale chez la femme dans les différentes tranches d'âge (23).....	51
Figure 19 : Prévalence à l'échelle mondiale des 10 HPV-HR les plus fréquents chez les femmes.....	52
Figure 20 : Taux d'infection à HPV et prévalence élevée chez les jeunes HSH qui augmentent avec le nombre de partenaires (16). Etude menée sur une population de 16-30 ans.....	53
Figure 21: Synthèse des VLP.....	59
Figure 22 : Mode d'action du vaccin anti-HPV.....	60
Figure 23 : Gardasil®.....	61
Figure 24 : Cervarix®.....	64
Figure 25 : Gardasil-9®.....	65

Figure 26 : Niveaux d'anticorps après administration du vaccin bivalent en fonction de l'âge de la vaccination (36). <i>En ordonnées : GMT = moyenne géométrique des titres en EL.U/mL (unités Elisa)</i>	73
Figure 27 : Titres d'anticorps neutralisant chez des filles, garçons et des femmes vaccinés par le vaccin quadrivalent. En ordonnées : GMT : moyenne géométrique des titres en mMU/mL (37).....	74
Figure 28 : Couverture vaccinale (%) du vaccin HPV chez les jeunes filles pour au moins une dose à 15 ans et pour le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018.....	81
Figure 29 : Couverture vaccinale du vaccin HPV (au moins 1 dose) cumulée selon l'âge à la vaccination et l'année de naissance, France (45).....	82
Figure 30 : Couverture vaccinale (%) régionale du vaccin HPV « schéma complet à 2 doses » à 16 ans, France, cohorte de naissance 2002 (45).....	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de lésions cutanéomuqueuses et les génotypes viraux associés.....	16
Tableau 2 : Exemple de la nomenclature du genre alpha.....	22
Tableau 3 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (5).....	22
Tableau 4 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (6). 23	
Tableau 5 : Nombre de nouveaux cas et de décès, taux d'incidence et de mortalité (pour 100 000 personnes-années), estimations France métropolitaine, 2018 (19)....	46
Tableau 6 : Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 (2).....	54
Tableau 7: Cancres attribuables aux HPV dans le monde en 2002 (27).....	55
Tableau 8 : Les VLP présentes dans les différents vaccins.....	59
Tableau 9 : Composition du vaccin Gardasil®.....	61
Tableau 10 : Schéma vaccinal Gardasil® (30).....	63
Tableau 11 : Composition du vaccin Cervarix® (32).....	64
Tableau 12 : Schéma vaccinal Cervarix®.....	65
Tableau 13 : Composition du Gardasil-9®.....	66
Tableau 14 : Schéma vaccinal Gardasil-9®.....	67
Tableau 15 : Comparaison des mesures vaccinales en France avec celles des pays à couverture vaccinale élevée.....	88

Introduction

Les papillomavirus (HPV) sont des virus très répandus qui touchent aussi bien les femmes, que les hommes. Ils sont responsables de pathologies variées, le plus souvent bénignes (verrues, condylomes) mais constituent également une cause de cancer comme le cancer du col de l'utérus, le cancer du pénis ou encore, le cancer de l'anus.

L'infection par les papillomavirus est la première infection sexuellement transmissible (IST) virale dans le monde. Elle est très contagieuse, en effet, on estime que plus de 70 % des hommes et femmes sexuellement actifs seront infectés par un papillomavirus au moins une fois dans leur vie.

Face à cette IST, il a été nécessaire de développer des moyens de prévention. C'est pourquoi, en 2010, le premier vaccin contre les papillomavirus a été mis sur le marché pour les jeunes filles. La vaccination vise à offrir une protection contre les types d'HPV à haut risque oncogène les plus fréquemment impliqués dans les cancers comme les types : HPV-16 et 18 (1).

Malgré l'efficacité prouvée des vaccins anti-HPV avec un recul de plus de 10 ans, la couverture vaccinale est faible en France, seulement 24 % des femmes sont vaccinées avec un schéma complet de 3 doses. Ce pourcentage est loin de l'objectif de 60 % fixé par le plan cancer 2014-2019.

Face à cette couverture vaccinale insuffisante, plusieurs actions sont mises en place par le système de santé, comme l'ouverture de la vaccination aux jeunes hommes pour permettre une protection collective (2).

Cette thèse a pour but dans un premier temps de faire le point sur les connaissances actuelles des papillomavirus et dans un second temps d'aborder le sujet de la prévention, notamment par le biais du vaccin et des moyens mis en place par le système de santé pour remédier à cette faible couverture vaccinale.

Chapitre I :

I. Modalités d'infection

L'infection génitale à HPV est une des infections sexuellement transmissibles (IST) la plus répandue dans le monde. On estime qu'environ 70% des hommes et des femmes sexuellement actifs seront exposés aux HPV à un moment donné de leur vie, le plus souvent très tôt après le début de leur vie sexuelle.

I.1. Mode de transmission des HPV

Il y a trois modes de transmission des papillomavirus possibles :

- **Par contact direct** : Cette transmission peut avoir lieu lors d'une relation sexuelle avec un partenaire infecté. Elle se fait par contact direct entre les muqueuses. Les rapports vaginaux, oraux et anaux sont donc concernés.
- **Contamination de la mère à l'enfant** : la transmission a lieu au cours de l'accouchement par voie naturelle. Cette infection peut donner lieu à une papillomatose respiratoire.
- **Contamination indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés** : Comme ce sont des virus très résistants dans le milieu extérieur, une infection peut être observée par le biais de linge contaminé, bain avec un individu contaminé (...).

D'autres voies de contamination, bien que, plus rares, sont également possibles (auto-inoculation par exemple).

I.2. Facteurs de risque :

On retrouve des facteurs favorisant le risque d'infection liés aux comportements sexuels des individus notamment :

- Un nombre élevé de partenaires sexuels,
- L'âge précoce des premiers rapports sexuels,
- Un changement récent de partenaire,
- Le type de rapport sexuel,
- Un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaires.

I.3. Pathogénicité

La localisation clinique des lésions dues à HPV dépend de l'affinité du génotype en cause pour l'épithélium cutané ou muqueux. Les infections à HPV sont des infections à incubation longue. Les formes asymptomatiques des infections sont très fréquentes.

I.4. Tropisme

Les papillomavirus colonisent les épithéliums mapighiens, c'est-à-dire la peau et les muqueuses.

Sur environ 200 types identifiés aujourd'hui, environ 40 infectent les muqueuses anogénitales et 15 d'entre eux ont un potentiel oncogène démontré.

I.5. Lésions en fonction des génotypes viraux

On retrouve le plus fréquemment des lésions bénignes comme les verrues et condylomes. Cependant, certains génotypes d'HPV, notamment HPV-16 et 18 sont associés à des cancers tels que le carcinome du col utérin.

On peut regrouper les principales manifestations cliniques dues aux HPV en fonction des principaux génotypes viraux impliqués (tableau 1) :

Tableau 1 : Les différents types de lésions cutané-muqueuses et les génotypes viraux associés.

Localisation de l'infection	Lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63
	Epidermodysplasies verruciformes	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20 à 25, 36, 46, 47, 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
	Lésions dysplasiques	6, 11, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke-Loewenstein	6, 11, 54
	Maladie de Bowen	16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

Les co-infections avec plusieurs types de HPV ne sont pas rares : de 20 à 40%. L'impact de ces co-infections sur la durée et la persistance de l'infection ne sont pas bien connus à l'heure actuelle.

I.5.a. Lésions bénignes

Dans les lésions non cancéreuses, on retrouve :

→ Les infections cutanées dues aux HPV :

- Verrues communes (*figure 1*) qui touchent principalement la population pédiatrique.
- Verrues plantaires qui touchent plutôt les adolescents et les jeunes adultes.
- Verrues planes.



Figure 1 : Verrue palmaire.

→ Les infections des muqueuses dues aux HPV :

- Condylomes et papillomes : sexuellement transmissibles et récidivants. Le papillome est une tumeur bénigne.
- Papillomatose laryngée (*figure 2*).
- Condylomes acuminés vénériens aussi appelés crêtes de coq (*figure 3*).

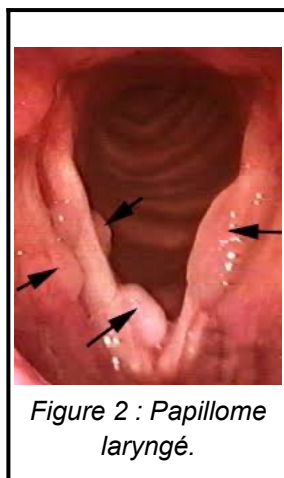


Figure 2 : Papillome laryngé.



Figure 3 : Condylomes (3).

I.5.b. Dysplasies

Les dysplasies correspondent à des **lésions précancéreuses**, il ne s'agit pas de cancer.

En Europe, on retrouve principalement HPV-16 et HPV-18 impliqués dans ces lésions précancéreuses :

- lésion de type **carcinome épithélioïde** se développant à partir d'un épithélium malpighien due à HPV-16.
- lésion de type **adénocarcinome** se développant à partir d'un épithélium glandulaire due à HPV-18.

Ces dysplasies sont situées au niveau du col utérin chez la femme, mais peuvent être observées au niveau des autres muqueuses chez l'homme et la femme.

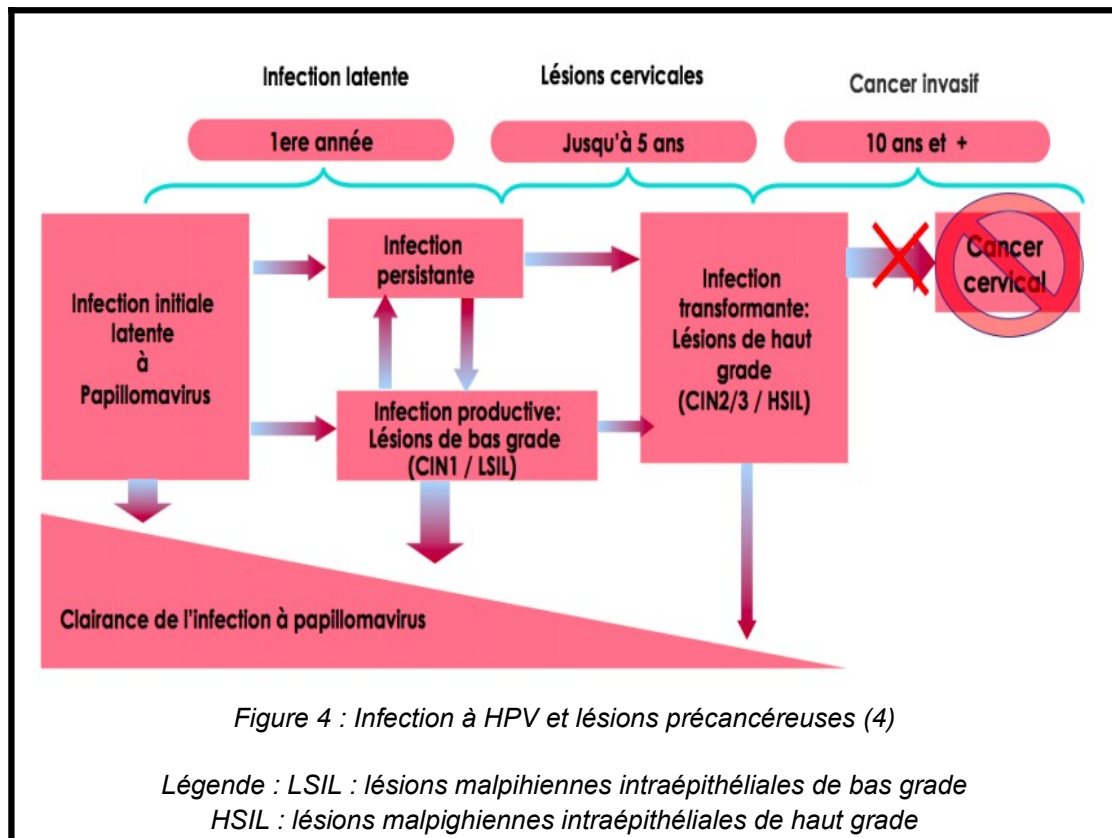
Les cancers épidermoïdes invasifs sont précédés d'un longue période de la maladie à l'état pré invasif appelée néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN). Ils sont gradés selon un degré d'invasion épithéliale allant de 1 à 3 en fonction de la profondeur des atteintes, les CIN de grade 2 et 3 étant les plus graves.

Ces lésions peuvent soit :

- Régresser vers un épithélium normal.
- Evoluer vers une dysplasie modérée ou sévère dans les 2 à 4 ans qui suivent.

Les dysplasies sévères ont une probabilité élevée d'évoluer vers un cancer invasif dans approximativement 50 % des cas.

La *Figure 4* ci-dessous décrit les différents stades observés à partir d'une infection à HPV. Le cancer du col de l'utérus apparaît environ 10 ans après l'infection si la clairance virale n'a pas eu lieu. En effet, le corps humain réalise une clairance du virus, c'est-à-dire, une élimination du virus. La clairance virale sera d'autant plus efficace lorsque l'infection est récente. Si l'organisme ne parvient pas à éliminer le virus, quelques années après l'infection, des lésions précancéreuses, voire un cancer peuvent se développer.



1.5.c. Infections de haut grade

1.4.c.1. Pour les deux sexes :

- ◆ **Cancer ORL** induit par HPV-16 dans 90% des cas. C'est un carcinome épidermoïde de l'oropharynx.
Facteur de risque : rapport sexuel oral.
- ◆ **Cancer anal** induit par HPV-16 et HPV-18 dans 90% des cas. C'est également un carcinome épidermoïde.
Facteurs de risque : rapports sexuels réceptifs anaux.
On remarque actuellement une augmentation de l'incidence, notamment chez les HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes) qui sont plus à risque que les hétérosexuels.
- ◆ **PRR : Papillomatose respiratoire récurrente** principalement induite par HPV-11 et HPV-16. C'est une croissance de tumeurs dans les voies respiratoires supérieures et inférieures.
Facteurs de risque : Transmission fœto-maternelle lors de l'accouchement par une mère porteuse de verrues génitales visibles.

I.5.c.2 Chez la femme

- ◆ **CCU : Cancer du col utérin** induit par HPV-16 et HPV-18 pour 70% des cas en Europe, on retrouve également d'autres génotypes : HPV-45 et HPV-31. Pour 80 à 90% des CCU, le type de lésion observé est un carcinome épidermoïde et pour 10 à 20% des CCU, il s'agit d'adénocarcinomes.
- ◆ **Cancer de la vulve** provoqué par HPV-16 et HPV-18 principalement. Pour 90% d'entre eux, ce sont des lésions de type carcinome épithélial.
- ◆ **Cancer du vagin** induit par HPV-16 et HPV-18. On retrouve dans 90 % des cas, des lésions de type carcinome épidermoïde souvent secondairement à une lésion du col utérin, de l'endomètre, du côlon, de l'ovaire ou de la vulve.

I.5.c.3 Chez l'homme :

- ◆ **Cancer du pénis** induit par HPV-16. Ce sont des carcinomes épidermoïdes.

II. Classification.

Les papillomavirus sont identifiés par une ou plusieurs lettres indiquant la nature de leur hôte suivi par l'abréviation PV.

Par exemple, on retrouve :

- HPV : Human Papillomavirus
- BPV : Bovine Papillomavirus

Cette famille comporte un large nombre de virus qui peuvent infecter différentes espèces de mammifères et d'oiseaux. Ces virus étant hautement spécifiques, on ne peut retrouver d'infections croisées entre espèces.

Comme cité précédemment, plus de **200 génotypes** ont été identifiés. Leur classification peut être basée sur leur :

- Séquence génomique,
- Tropisme,
- Pouvoir oncogène.

II.1. Classification basée sur la séquence génomique

Elle est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1 (gène le plus conservé) qui code pour les protéines de la capside.

Pour reconnaître un nouveau type d'HPV, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10 % avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

Si la séquence présente une divergence de moins de 10 %, on peut identifier :

- **Un sous-type** : différence de 2 à 10 %.
- **Un variant** : différence de moins de 2 %.

Les différents types de papillomavirus sont regroupés en espèces avec une homologie à 70 % numérotées à l'aide d'un chiffre.

Ces espèces sont également regroupées dans le même genre si l'homologie de la séquence L1 est supérieur à 60 %. On désignera alors par une lettre grecque le genre concerné.

Le *tableau 2* ci-dessous, montre le classement du genre alpha et leurs lésions associées.

Tableau 2 : Exemple de la nomenclature du genre alpha

Genre	Espèce	Types	Propriétés cliniques et biologiques
a-HPVs	4	HPVs 2, 27, 57	Verrues vulgaires, verrues génitales chez l'enfant
	5	HPVs 26, 51, 69, 82	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	6	HPVs 30, 53, 56, 66	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	7	HPVs 18, 39, 45, 59, 68, 70	Lésions muqueuses malignes squameuses ou glandulaires (HPV18)
	8	HPVs 7, 40, 43	Lésions muqueuses et cutanées bénignes Verrues dites "des bouchers" chez HIV (HPV7)
	9	HPVs 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	Lésions muqueuses malignes
	10	HPVs 6, 11, 13, 44, 74	Lésions muqueuses (génitales ou ORL) bénignes pouvant exceptionnellement évoluer vers la malignité

II.2. Classification basée sur le tropisme

Comme on peut le constater dans le *tableau 3* ci-dessous ; on distingue habituellement les types d'HPV à tropisme **cutané** et ceux à tropisme **muqueux**. Cette distinction n'est pas toujours absolue car certains types peuvent être placés dans les deux catégories.

Tableau 3 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (5).

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

On peut remarquer que les **types 16 et 18** (types les plus retrouvés dans les cancers du col de l'utérus) ont un tropisme uniquement **muqueux**.

II.3. Classification selon le potentiel oncogène

Les papillomavirus humains peuvent être classés en fonction de leur pouvoir oncogène (*tableau 4*) :

- **HPV à haut risque** : retrouvés dans les lésions cancéreuses. Ils ont un pouvoir oncogène démontré.
- **HPV à bas risque** : responsables de lésions sans risque d'évolution vers des lésions de haut grade ou cancérogènes.

Cette classification concerne les HPV à **tropisme muqueux**, en effet, elle est basée sur le risque de développer un cancer du col de l'utérus.

Tableau 4 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (6).

Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Parmi les HPV à tropisme génital (majoritairement impliqués dans le cancer du col de l'utérus) on distingue :

- **HPV-16 et HPV-18** à haut risque oncogène responsables de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin mais aussi d'autres localisations ano-génitales (anus, vagin, vulve, pénis). Ces deux types sont les plus retrouvés dans le cancer du col de l'utérus. En effet, au niveau mondial, le type 16 est associé à **plus de 50 %** des cas de cancer du col de l'utérus et le type 18 est associé à 15 % des cas.
- HPV-6 et HPV-11 à bas risque : ils sont impliqués dans les lésions sans potentiel d'évolution vers des lésions de haut grade ou de cancer invasif.

III. Propriétés générales des papillomavirus

Les papillomavirus humains constituent un groupe de virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae*. Elles sont responsables de proliférations cutanéomuqueuses, le plus souvent bénignes, mais pouvant également être malignes.

Le groupe des papillomavirus est un groupe hétérogène : plus de 200 génotypes viraux ont été identifiés à ce jour dans l'espèce humaine.

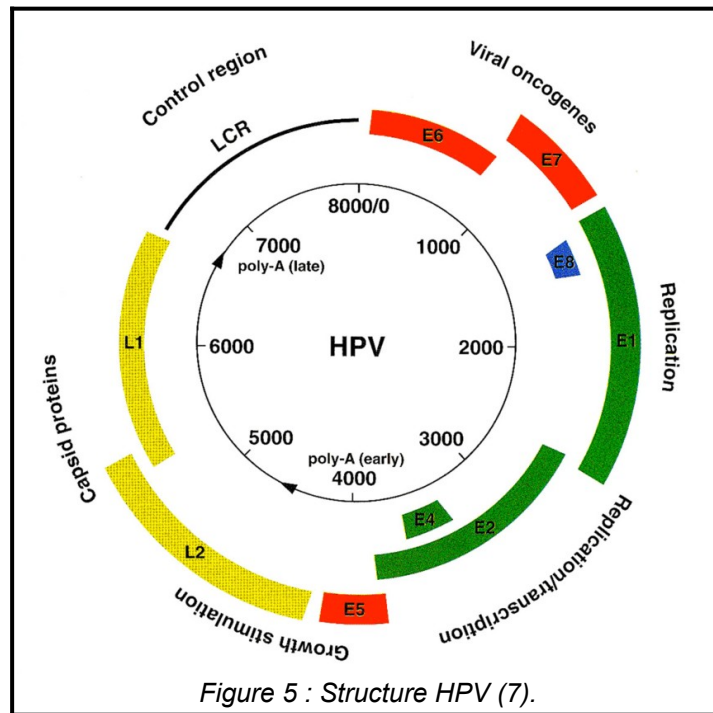
III.1 . Structure générale de la famille des papillomavirus

Ce sont des virus nus, donc résistants. Ils comportent une capsidie icosaédrique, de 45 à 55 nm de diamètre.

Leur génome est constitué d'une molécule d'ADN bi-caténaire circulaire d'environ 8 000 paires de bases dont un seul brin est codant.

Une dizaine de cadres ouverts de lecture nommés phases ouvertes de lecture (POL) sont regroupés en trois grandes régions (*figure 5*) :

- **une région E pour « early »**, elle correspond aux régions transcrites précocement lors du cycle cellulaire et qui codent des protéines non structurales.
- **une région L pour « late »**, elle correspond aux régions transcrites plus tardivement lors du cycle cellulaire et qui codent des protéines de la capsidie.
- Une région **non codante de régulation LCR** (Long Control Région).



III.1.a. La région E pour « Early »

Elle est traduite précocement lors du cycle cellulaire, elle est subdivisée en 6 régions, de E1 à E7 qui codent des protéines non structurales impliquées dans la réplication, la transcription et la formation cellulaire.

- Les protéines **E6** et **E7** sont impliquées dans la **transformation tumorale**.
- La **protéine E2** inhibe l'expression des protéines E6 et E7 et donc **inhibe** la transformation tumorale.

III.1.b. La région L pour « Late »

Elle est traduite plus tardivement au cours du cycle. Cette région L code les deux protéines structurales formant la **capside** : L1 et L2.

III.1.c. La région non codante LCR

Elle est située entre L1 et E6. Elle contient les promoteurs ainsi que les séquences de régulation, réplication, et transcription.

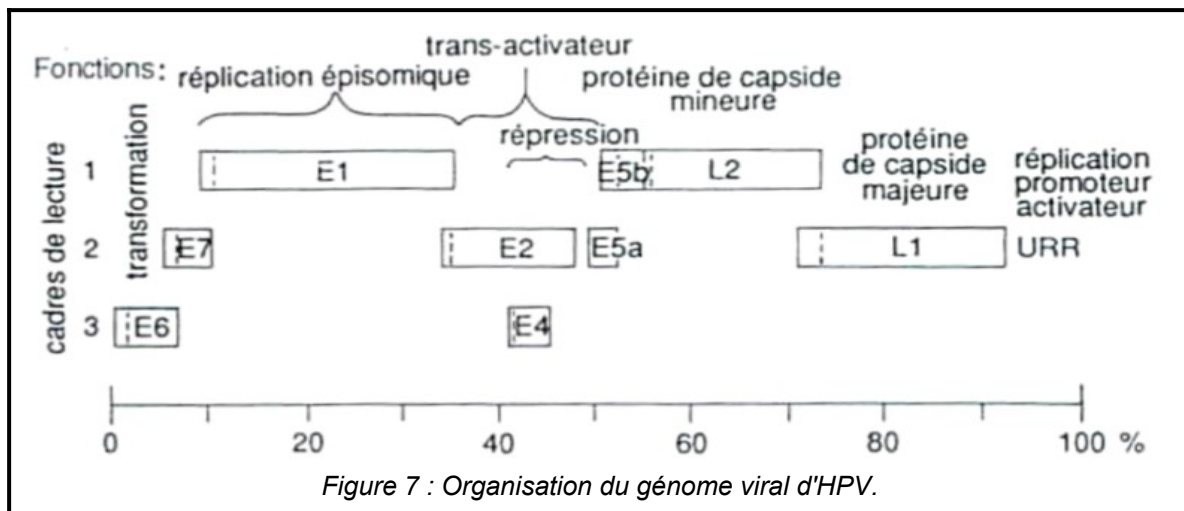
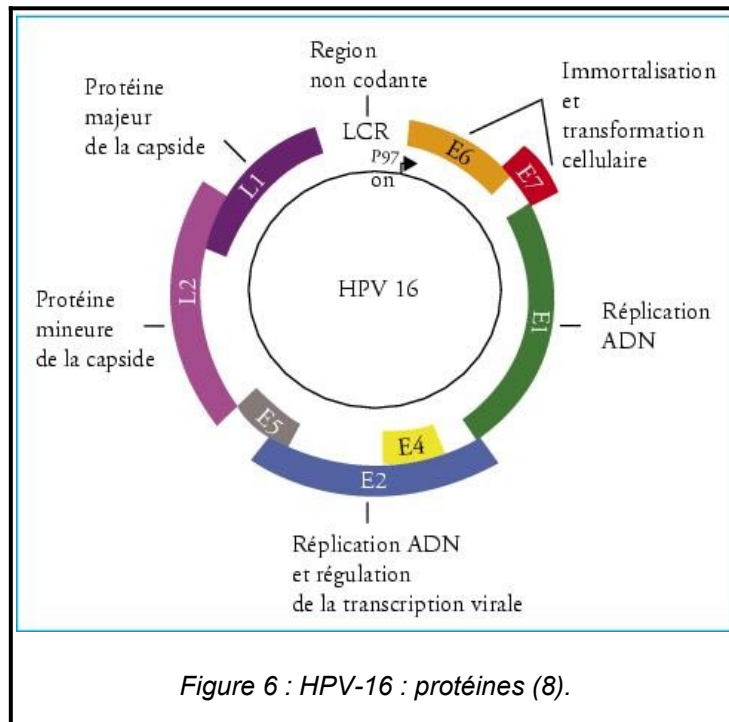
III.2. Organisation du génome : exemple de HPV-16

Le génome d'HPV-16 est divisé en trois parties comme évoqué précédemment :

- Une région précoce contenant les gènes E1, E2, E4, E5, E6 et E7.
- Une région tardive contenant les gènes L1 et L2.
- Une région régulatrice LCR (*long control région*).

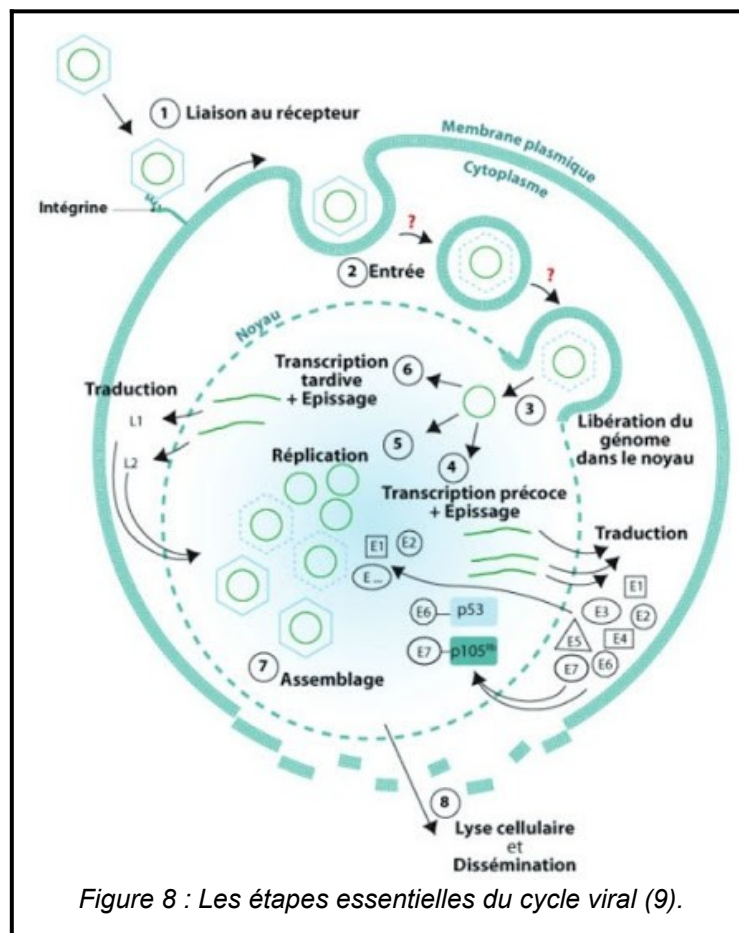
Ce génome permet l'expression de protéines notamment (*figures 6 et 7*) :

- E1 qui est impliquée dans la réplication de l'ADN viral.
- **E2** qui est impliquée dans la régulation de la réplication et de la transcription virale.
- **E4** qui est impliquée dans la maturation et le relargage des particules virales.
 - ➔ **E2 et E4 sont des répresseurs de E6 et de E7.**
- **E6** qui est une protéine oncogène se liant à p53 (gène suppresseur de tumeurs).
- **E7** qui est une protéine oncogène se liant à pRb (gène suppresseur de tumeurs).
- L1 qui est une protéine structurale majeure de la capsidie indispensable à la formation des particules virales qui se lient au récepteur de la cellule cible.
- L2 qui est une protéine structurale mineure de la capsidie.



III.3. Cycle viral

La *figure 8* ci-dessous montre les étapes essentielles du cycle viral d'HPV. On retrouve notamment : la rencontre et l'attachement du virus, l'entrée et la décapsidation du virus, l'expression des gènes viraux et enfin la diffusion de virions nouvellement formés.



III.3.a. Rencontre et attachement du virus à la cellule cible

A la suite de microlésions, les HPV pénètrent les épithéliums et infectent les cellules basales qui permettent le renouvellement permanent de l'épithélium. L'attachement du virus se produit grâce à la reconnaissance entre un motif antigénique présent à la surface du virus (L1) et un récepteur de surface spécifique de la protéine virale présent à la surface de la cellule cible. L'expression de ce récepteur chez l'individu infecté est souvent limitée à certains types de cellules ou de tissus. Le récepteur est donc généralement un déterminant crucial du tropisme d'un virus.

III.3.b. Entrée et décapsidation

Les étapes de pénétration et de décapsidation aboutissent à la **libération** du génome viral sous forme d'épisome (ADN circulaire extra chromosomique) dans le noyau de la cellule cible.

III.3.c. Expression des gènes viraux et amplification du génome viral

Le virus ne possède pas les enzymes nécessaires pour effectuer sa réplication. La réplication est donc dépendante des enzymes de la cellule hôte.

Tout d'abord, la réplication du génome viral va avoir lieu dans la couche basale de l'épithélium. Cette réplication dans sa forme épisomale va être limitée à environ 50 à 100 copies par cellule.

Par la suite, lors de l'ascension des cellules vers la couche superficielle de l'épiderme, la réplication virale va s'intensifier. Il y aura alors une amplification de 1 000 à 10 000 copies par cellule avec une forte expression des protéines précoces.

III.3.d. Assemblage et relargage des virions nouvellement formés

Dans les couches superficielles de l'épithélium, les promoteurs des gènes tardifs sont activés et conduisent à l'expression des protéines L1 et L2 de la capsid. Ceci permet l'encapsidation du génome du virus et la formation de nouveaux virions. Lors de la desquamation des couches superficielles épithéliales, les virions matures sont libérés dans le milieu extérieur.

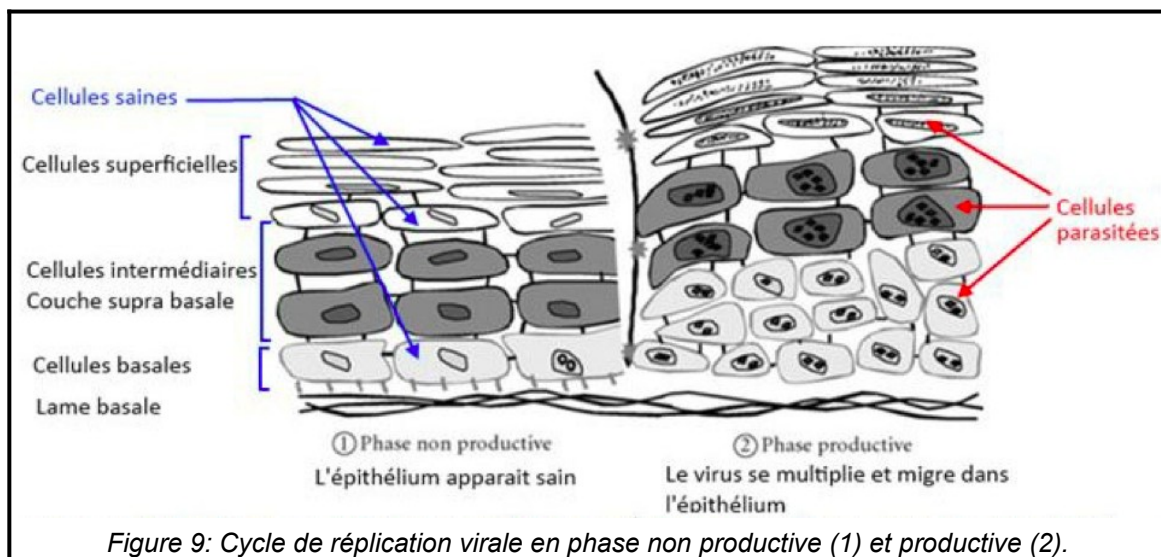
Ces **virions** libérés peuvent se propager au sein d'un même épithélium ou être **transmis** à un autre individu par contact direct. La libération de virions définit une **infection productive**.

III.4. Les différents types de cycles viraux

Le cycle viral des HPV est lié au programme de différenciation des cellules infectées.

Trois principaux types d'infection peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

- **L'infection latente ou phase non productive (figure 9)** : Le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium **sans expression des gènes**, dans aucune des cellules de l'épithélium. L'épithélium apparaît alors **sain**.
- **L'infection productive ou phase productive (figure 9)**: Le virus latent se multiplie sans s'intégrer au génome de la cellule infectée sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes. Il y a une expression des **gènes viraux tardifs**, L1 et L2 dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté. Cela donne lieu à la réplication et l'expression de **particules virales** complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium et la diffusion du virus.
- **L'infection transformante** : Elle a lieu après ou de manière concomitante à une infection aiguë productive dans les couches basales. Lors de cette infection, on observe une expression des gènes viraux précoces **E6** et **E7** dans les couches basales. Cette expression amène à une instabilité chromosomique et à des anomalies qui persistent et peuvent conduire à un cancer invasif.



III.5. Oncogenèse virale

La carcinogenèse des papillomavirus est liée à une perturbation de la multiplication cellulaire qui apparaît tardivement lorsque l'infection par des HPV oncogènes persiste.

Les points suivants visent à expliquer les phénomènes mis en jeu lors de la transformation des cellules en cellules précancéreuses suite à une infection par HPV.

III.5.a. Intégration au génome

Les séquences d'ADN d'HPV sont intégrées au génome de l'hôte dans la majorité des cancers invasifs. Cette intégration est un événement terminal, en effet, une fois le génome intégré, la réplication virale ne peut plus avoir lieu. L'intégration à l'ADN n'est pas obligatoire pour un cycle de réplication normal du virus mais c'est une étape importante dans la progression vers le cancer. Cette étape ne concerne que les HPV à haut risque, et cette intégration semble se faire au hasard dans le génome cellulaire.

Le génome viral étant circulaire, il doit être ouvert pour pouvoir s'intégrer au génome cellulaire. Cette ouverture se fait pratiquement systématiquement dans la région entre E2 et E4 ce qui entraîne une perte d'expression de ces protéines. E2 et E4 étant respectivement inhibitrices de l'expression de E6 et E7, on observe une production exagérée des protéines E6 et E7. Cette sur-production entraîne une instabilité génomique et une prolifération cellulaire incontrôlée.

Cette intégration entraîne donc une **surexpression des messagers E6 et E7**.

III.5.b. Action conjuguée de E6 et E7 dans la prolifération cellulaire.

La protéine E6 est responsable de la dégradation de la protéine 53 (p53). La protéine E7 est quant à elle responsable de la dégradation de la protéine Rb (pRb : protéine du rétinoblastome).

p53 et pRb sont des produits de **gènes suppresseurs de tumeurs**, ils ont pour fonction d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses.

III.5.b.1. Protéine E6

La cible la plus importante de la protéine E6 est la protéine 53. E6 se lie à la protéine E6AP pour former un complexe ternaire avec p53, ce qui engendre la dégradation de la protéine 53.

La protéine 53 est la « gardienne du génome », c'est à dire que si l'ADN est lésé, la p53 arrête transitoirement le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN. Si la cellule est trop endommagée, alors p53 induira l'apoptose de cette dernière.

Ainsi, E6 perturbe la réponse cellulaire de p53 en provoquant une levée du frein en empêchant :

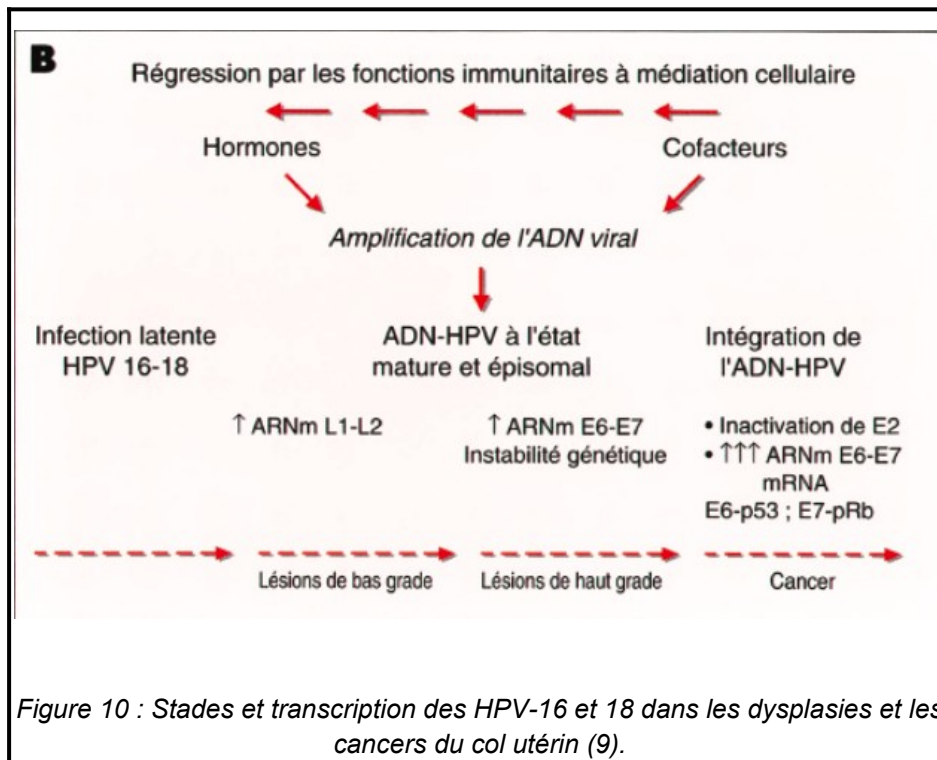
- l'arrêt du cycle cellulaire nécessaire pour la réparation,
- l'apoptose.

Ce qui contribue à l'accumulation des mutations génomiques dans les cellules infectées.

L'efficacité de la dégradation de p53 dépend principalement de la force d'interaction entre E6 et p53, elle dépend donc de la nature de E6.

Pour les papillomavirus à faible risque, cette interaction est beaucoup plus faible que pour les papillomavirus à haut risque.

C'est pourquoi dans les cellules transformées par HPV-16 ou encore HPV-18, on retrouve un taux de p53 très faible ce qui démontre une interaction forte entre E6 et p53 engendrant une forte dégradation de la p53 (*figure 10*).



III.5.b.2. Protéine E7

E7 code une protéine qui présente une forte affinité pour les facteurs cellulaires pRb et p107 qui interviennent dans le passage de la phase G1 à S du cycle cellulaire.

La protéine E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de pRb et conduit à sa dégradation. Or la forme hypophosphorylée de pRb est considérée comme la forme biologiquement active qui intervient de manière similaire à p53 en bloquant le cycle cellulaire afin de permettre à la cellule de réparer des dommages créés par des agents mutagènes.

→ Dans une cellule saine (figure 11) : pRb se lie au facteur de transcription E2F pour l'inactiver. Après le check point de G1 vers S, il y a activation des cyclines dépendantes qui vont phosphoryler pRb et libérer E2F ce qui permet l'entrée en phase S. En fin de phase S, l'expression de p107 qui se lie à E2F permet d'interrompre la phase S.

→ Dans une cellule infectée (*figure 11*) : E7 est surexprimée, il a donc une affinité plus importante pour pRb. Cette affinité va déplacer pRb de E2F et ainsi activer celui-ci. Les cellules pourront avoir des cycles cellulaires plus rapides et de façon anarchique. E7 se lie également à p107, il n'y a donc plus de régulation de la phase S.

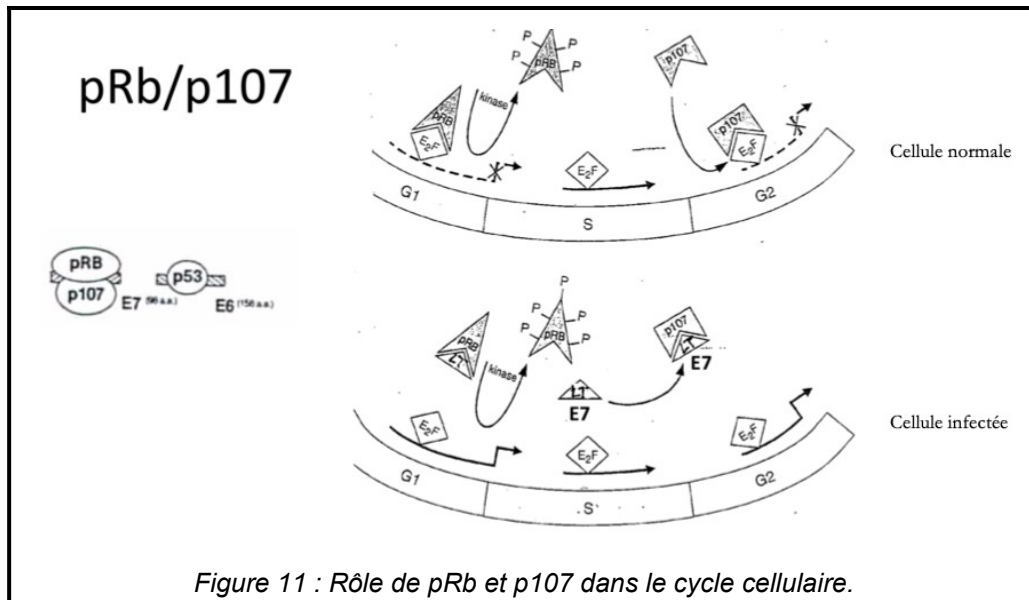


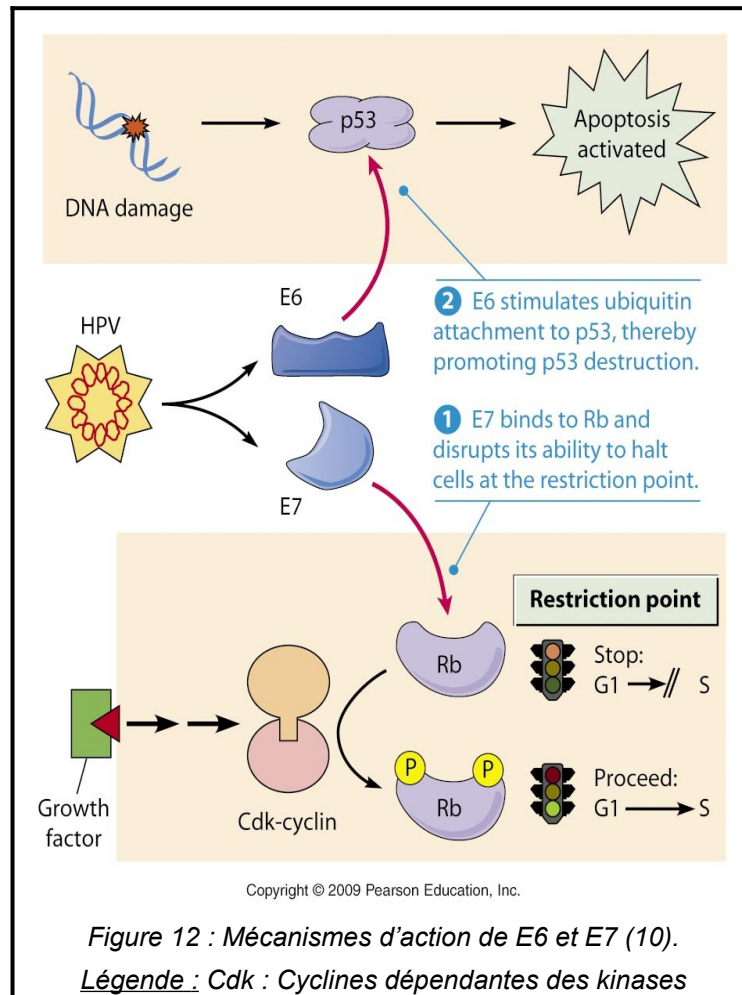
Figure 11 : Rôle de pRb et p107 dans le cycle cellulaire.

E7 joue donc un **rôle d'accélérateur** dans la dégradation de pRb.

III.5.c. Lien entre E6 et E7

Si les deux protéines E6 et E7 ont des activités indépendantes, leur présence simultanée semble indispensable pour **immortaliser** et transformer de façon efficace les cellules. L'inhibition de l'activité des protéines p53 et pRb par ces oncoprotéines ouvre la voie à de multiples dérégulations favorables au processus malin. A cela s'ajoutent d'autres fonctions de E6 et E7 qui contribuent à diverses étapes de l'oncogenèse.

Le potentiel oncogène des HPV « à haut risque » résulte donc de la capacité de deux protéines virales E6 et E7 à perturber les mécanismes qui régulent la division des cellules épithéliales et assurent l'intégrité de leur génome, ce qui entraîne une prolifération anormale et des altérations génétiques comme le montre la *figure 12* ci-dessous.



III.6. Mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire suite à l'infection d'HPV

La réponse immune, en particulier l'immunité cellulaire, joue un rôle capital dans le contrôle et l'évolution de l'infection, ainsi que dans la virulence des HPV. Toutefois, son induction et sa régulation apparaissent très complexes en raison de la pluralité des types viraux impliqués, des facteurs génétiques de l'hôte et des multiples mécanismes d'échappement au système immunitaire développés par les HPV.

Il y a un taux élevé de **régression spontanée** des lésions induites par HPV. Ceci laisse à supposer une **immunité spécifique** efficace.

Lors d'une infection par les HPV, une immunité basée sur la production d'anticorps neutralisants empêche la pénétration du virus dans les cellules cibles. Il existe également une réponse immunitaire cellulaire qui s'oppose à l'extension des lésions existantes et à leur transformation.

Après la pénétration du virus dans les cellules cibles, il est pris en charge par les cellules de Langerhans qui migrent vers les follicules lymphoïdes et jouent leur rôle de cellule présentatrice de l'antigène. Ceci entraîne l'activation de lymphocytes B et de lymphocytes T CD4 et CD8.

La réponse immunitaire contre les infections à HPV varie d'un sujet à l'autre. Elle n'est pas très performante, c'est pourquoi il est parfois possible qu'une infection à papillomavirus ne soit pas éradiquée spontanément et donc que des lésions évoluent ou qu'une infection réapparaisse. Les mécanismes d'échappement sont présents à de nombreux niveaux de la réponse immunitaire, ils constituent un des facteurs limitants d'une réponse immunitaire efficace.

III.6.a. Réponse immunitaire innée (réponse inflammatoire)

Le signal d'une infection est déclenché par la reconnaissance de motifs associés aux pathogènes appelés PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns).

Ces motifs peuvent être reconnus par des récepteurs exprimés à la surface des cellules : les PRRs (Pathogen Recognition Receptors).

Les **TLRs** (Toll-Like Receptors) sont des PRRs qui peuvent détecter et se lier à des ligands associés à des pathogènes distincts pour signaler la présence d'un microorganisme. Cette signalisation initie une réponse immunitaire à l'encontre des microorganismes notamment par l'expression de nombreuses molécules effectrices comme des cytokines pro-inflammatoires. Ces TLRs sont impliqués dans la reconnaissance des séquences nucléiques virales :

- ARN double brin par TLR3,
- ARN simple brin par TLR7 et 8,

- ADN double brin par TLR9,
- Molécules virales telles que les glycoprotéines d'enveloppe par TLR2 et TLR4.

III.6.b. Contrôle possible de l'expression des TLR par HPV

L'ADN double brin ainsi que les molécules L1 et L2 de la capsid des virions d'HPV sont des PAMPs potentiels qui peuvent signaler un danger suite à leur reconnaissance par les TLR.

Des études menées en 2011 ont montré une augmentation de l'expression de l'ARNm des TLR impliqués dans la reconnaissance des ARN et ADN double brin des virus. A contrario, l'expression des TLR semble diminuée chez les patientes présentant des lésions progressives. Ceci suggère un rôle pour les TLR dans la régression des pathologies liées à HPV (11).

D'autres études montrent que les oncoprotéines E6 et E7 d'HPV pourraient interférer avec l'activation de la réponse immunitaire innée. L'expression de E6 et E7 dans les kératinocytes humains entraîne une diminution de la quantité d'ARNm permettant l'obtention de TLR9. Ceci montre pourquoi l'activation potentielle de la voie TLR9 par l'ADN viral peut être altérée (12).

III.6.c. Effets de l'infection par HPV sur les molécules de l'immunité innée

Lors d'une infection, la première réponse est la libération de molécules comme des cytokines, des chimiokines, des molécules d'adhésion, des protéases, qui permettent l'infiltration des cellules participant à la réponse inflammatoire et la migration des cellules du système immunitaire. Si cette réponse fait défaut, il y a une diminution voire une inhibition de la réponse immunitaire nécessaire pour résoudre l'infection.

Plusieurs études ont montré la capacité des oncoprotéines E6 et E7 pour **inhiber** la production de molécules médiatrices de l'immunité innée :

- Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) qui est l'une des premières chimiokines qui attire des monocytes, des cellules T mémoires, des cellules NK (Natural Killer). Les oncoprotéines E6 et E7 des HPV à haut risque peuvent supprimer l'expression de MCP-1.

- Interleukine 8 (IL-8) : Chef de file des chimiokines. L'IL-8 est sous exprimée lorsque les oncoprotéines E6 et E7 sont exprimées (13).
- Interleukine 18 (IL-18) qui est une cytokine pro-inflammatoire. L'oncoprotéine E6 se lie à l'IL-18 et entraîne sa dégradation (14).
- Les interférons (IFN) qui interfèrent avec la réplication virale dans les cellules de l'hôte, en activant des NK et des macrophages et en améliorant la résistance des cellules de l'hôte aux infections virales. L'oncoprotéine E7 est capable d'inhiber la signalisation de différents isoformes de l'interféron et de ses signaux anti-prolifératifs. L'oncoprotéine E6 peut également inhiber la transcription de l'interféron bêta.

III.6.d. Le micro environnement

La réponse immunitaire innée crée un micro environnement pro-inflammatoire en recrutant les cellules de l'immunité innée qui vont éliminer les cellules infectées et initier une réponse immunitaire adaptative.

Mais, dans le cas des HPV, les oncoprotéines E6 et E7 vont moduler l'expression des cytokines et facteurs chimiotactiques, et inhiber la voie des interférons α et β . Ceci se traduit par l'échappement à la réponse immunitaire innée par l'HPV.

III.6.e. Altération de la présentation antigénique.

Lors d'une réponse immunitaire normale, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) fragmentent les antigènes viraux en courtes séquences peptidiques. Suite à leur exportation vers le réticulum endoplasmique, ces séquences peptidiques sont associées aux molécules de classe I du CMH. Dans l'infection par HPV, on retrouve une **perte d'expression** par les cellules tumorales des molécules du **CMH de classe I**.

C'est l'oncoprotéine E7 qui réprime les promoteurs de la chaîne lourde du CMH de type 1. De plus, E7 peut également réprimer l'expression des gènes impliqués dans le transport de peptides antigéniques, ceci a pour conséquence de ne pas apprêter efficacement les peptides immunogéniques des protéines virales d'HPV.

III.6.f. Immunité à médiation cellulaire

Dans l'ensemble des biopsies cervicales abritant HPV, un infiltrat cellulaire traduisant la réponse immunitaire locale est détecté. Cet infiltrat est constitué principalement de lymphocytes T CD4, lymphocytes T CD8 ainsi que de nombreuses cellules présentatrices d'antigènes (15).

L'immunité cellulaire cervicale a un **rôle déterminant** pour empêcher l'extension des lésions et leur transformation. La présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T se fait par les CPA qui présentent les antigènes aux :

- Lymphocytes T CD4 qui se différencient ensuite en « helpers ».
- Lymphocytes T CD8 qui se différencient ensuite en « cytotoxiques ».

Suite à cette stimulation, les lymphocytes T migrent vers les épithéliums infectés et détruisent les kératinocytes infectés soit :

- ➔ Par la mise en place précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire grâce aux lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle dans la **clairance du virus**, c'est-à-dire l'élimination du virus par l'organisme. Ces lymphocytes T CD4 sont dirigés contre les protéines précoces E2 et E6.
- ➔ Par cytotoxicité directe grâce aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui sont des effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont également dirigés contre les protéines E6 et E7.

La composition de l'infiltrat cellulaire subit des variations quantitatives et qualitatives liées en partie au stade de la lésion cervicale, mais aussi, au risque oncogénique de l'HPV infectant.

Dans les lésions évolutives et quel que soit le grade de la lésion, le nombre de lymphocytes T CD8 est toujours significativement supérieur à celui des lymphocytes T CD4. Cette augmentation s'accompagne d'une diminution du rapport CD4/CD8 particulièrement marqué dans les carcinomes. Ces modifications observées pourraient être proposées comme marqueur signant la persistance et la progression de la lésion.

Les lésions en voie de régression montrent toujours que les CD4 prédominent et cette augmentation pourrait être un marqueur favorable signant la régression de l'infection virale (15).

En effet, lors de la clairance du virus on observe :

- Une expression des TLR élevée,
- Une production de TFN alpha par les cellules mononucléées infiltrantes,
- Une infiltration des cellules présentatrices de l'antigène,
- Un ratio CD4/CD8 élevé,
- Une immunité à médiation cellulaire contre des antigènes précoces.

Lors de la persistance de l'infection par HPV, on retrouve :

- Une expression de TLR réduite,
- Une inflammation chronique,
- La voie de l'interféron altérée,
- Un nombre réduit de CPA et une présentation antigénique altérée,
- Une infiltration des lymphocytes T régulateurs,
- Une immunité à médiation cellulaire limitée.

III.6.g. Immunité à médiation humorale

Elle se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et donc par la synthèse d'anticorps de classe IgA et IgG dirigés respectivement contre les épitopes de capsid L1 et L2 du virus HPV.

La réponse immunitaire humorale du tractus génital féminin associe une synthèse locale à une transsudation d'immunoglobulines depuis le plasma.

Cette production d'anticorps reste faible car le virus est localisé au niveau des cellules épithéliales et a peu d'accès aux ganglions.

III.6.h. Système Immunitaire commun des Muqueuses : SICM

La plupart des territoires muqueux de l'organisme est regroupée dans le Système Immunitaire Commun de Muqueuses (SICM). Le SICM est un ensemble de tissus lymphoïde très diffus. Sa particularité est de redistribuer la réponse immunitaire à partir d'un site inducteur situé généralement très à distance de celui-ci. Or le tractus génital de la femme n'est pas clairement rattaché au SICM et il serait physiologiquement un mauvais site inducteur et effecteur des réponses immunes. Chez l'homme, il y a peu de connaissance mais le système uro-génital de l'homme serait mieux intégré dans le SICM (15).

III.6.i. Barrière épithéliale

L'aptitude de la barrière épithéliale à lutter contre les infections dépend de la constitution de l'organisation du tissu lymphoïde sous-jacent.

La muqueuse du vagin et de l'exocol est un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé sous-tendu par un chorion non glandulaire. Elle comporte ni nodules, ni follicules lymphoïdes, ni cellules M (Microfold), très peu de plasmocytes et aucune excrétion active d'IgA sécrétoires.

Or les cellules M sont spécialisées dans la capture des antigènes, en particulier viraux. Elles permettent la capture des antigènes pour les transférer à des CPA ou aux lymphocytes.

C'est pourquoi, il existerait une sensibilité de cette région liée à un déficit physiologique du système immunitaire.

La muqueuse endocervicale et de l'utérus contient un grand nombre de plasmocytes à IgA, des nodules lymphoïdes, quelques follicules lymphoïdes et peut-être des cellules M. En effet, cette muqueuse est de type glandulaire, elle peut donc excréter de façon active des IgA sécrétoires.

La zone de jonction (JPC) entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol constitue une zone de fragilité au niveau de laquelle les virus peuvent pénétrer dans l'organisme car, dans cette zone, les cellules se répliquent activement.

Ainsi, le système immunitaire génital féminin est programmé pour exercer plutôt une réponse humorale de type B pour favoriser la tolérance de la grossesse, avec un déficit physiologique de l'immunité cellulaire cytotoxique. C'est pourquoi, on observe une augmentation de la fréquence des lésions condylomateuses ano-génitales pendant la grossesse.

Les virus HPV-16 et HPV-18 responsables du cancer du col de l'utérus peuvent atteindre leurs cellules cibles :

- soit directement au niveau de la zone de jonction (JPC).
- soit par le biais de microlésions présentes au niveau de l'exocol qui rendent accessibles les cellules basales de l'épithélium.

III.6.j. Implication d'un déficit relatif en IgA sécrétoire et de la prédominance des IgG

Classiquement, l'IgA est l'immunoglobuline majoritaire des sécrétions des muqueuses. On constate, que la glaire cervicale est pratiquement dépourvue d'IgA. En effet, dans le fluide vaginal, contrairement aux autres sécrétions de l'organisme, ce sont les IgG qui prédominent.

Chapitre 2 : Données épidémiologiques

I. Notions d'épidémiologie :

I.1. L'incidence

L'incidence désigne le nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée (jours, semaines, mois, années...) rapportés à la population exposée au risque pendant la période donnée. L'incidence correspond au risque moyen de contracter la maladie pendant la période étudiée pour n'importe quel individu de la population étudiée. L'incidence fait donc référence à la vitesse avec laquelle de nouveaux événements se produisent dans une population. Les enquêtes d'incidence, ou enquêtes longitudinales, permettent de suivre une population sur une période donnée pendant laquelle on observe l'apparition d'une ou plusieurs maladies. L'incidence est un **indicateur d'un changement d'état**.

I.2 La prévalence

La prévalence désigne la proportion d'une population atteinte par un problème de santé à un instant donné. Les études de prévalence permettent d'observer la fréquence de survenue d'un phénomène de santé, dans une population, à un moment précis. Il s'agit d'enquêtes transversales. Le recueil d'information s'effectue sur une période brève, « un jour donné ». La notion de suivi des patients dans le temps est absente ce qui fait de la prévalence un **indicateur d'état**.

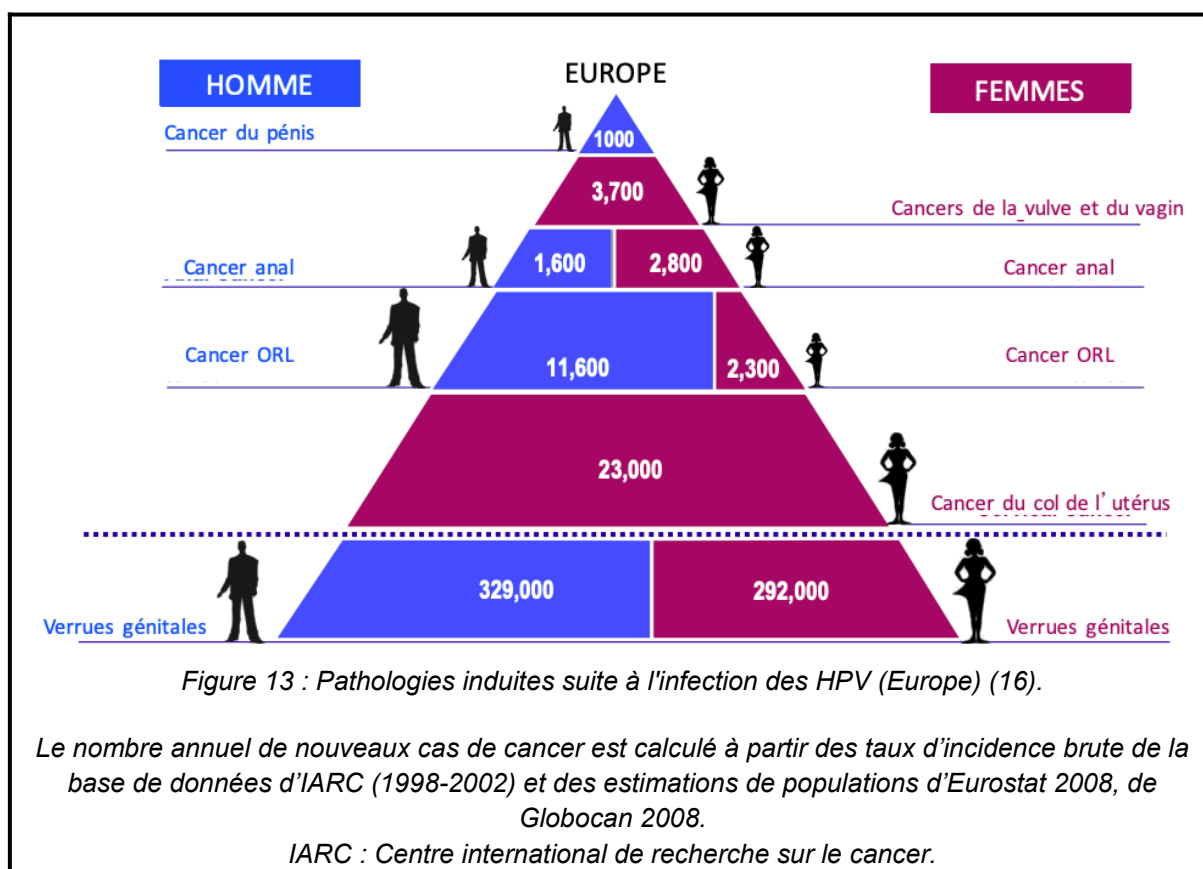
La prévalence traduit la probabilité globale qu'un individu de la population soit malade à l'instant T.

II. Les pathologies associées aux HPV

Les infections par les HPV ne concernent pas que les femmes comme le montre la *figure 13* ci dessous. En effet, les hommes sont aussi touchés par ces infections.

Les principaux cancers retrouvés chez l'homme dûs à une infection par un HPV sont : le cancer du pénis, le cancer anal, le cancer ORL.

Les pathologies les plus couramment retrouvées, que ce soit pour les femmes, comme pour les hommes sont les verrues génitales.



III. Le cancer du col de l'utérus

L'infection par un HPV est très fréquente, la majorité des hommes et des femmes sexuellement actifs rencontre au moins une fois un papillomavirus au cours de sa vie. Ainsi, on estime qu'environ 8 femmes sur 10 sont exposées à ces virus au cours de leur vie. Dans 60% des cas, l'infection a lieu au début de la vie sexuelle (17).

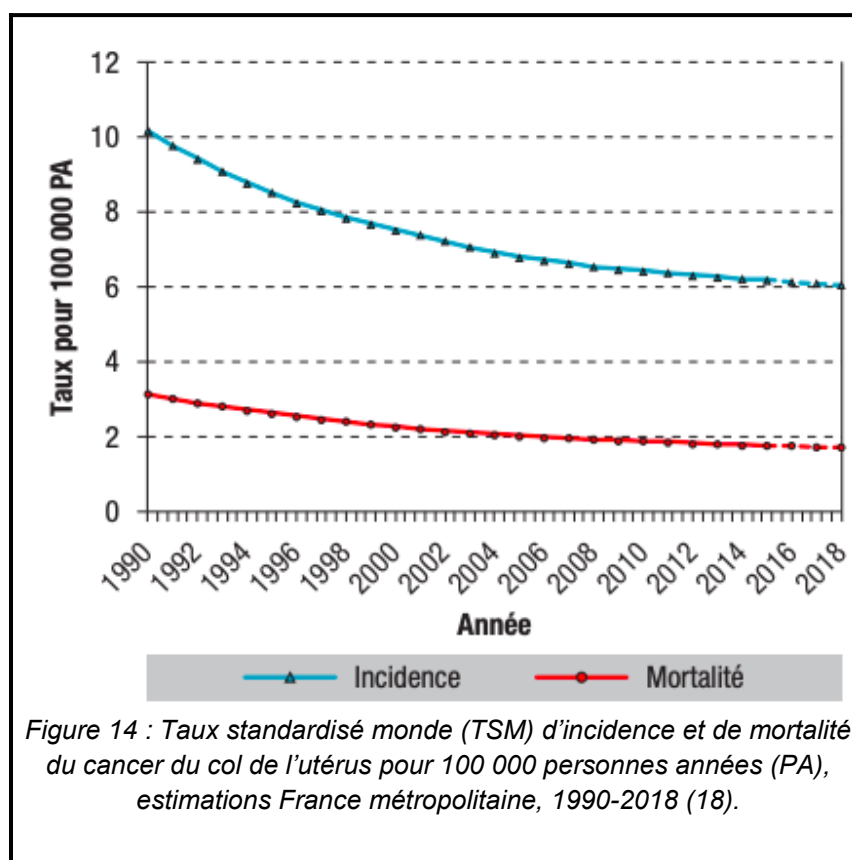
Dans le monde, avec environ 570 000 cas et 311 000 décès en 2018, le cancer du col de l'utérus (CCU) est l'un des cancers féminins les plus fréquents, aussi bien en termes d'incidence que de mortalité.

III.1. CCU en France

III.1.a. Evolution de 1990 à 2018

En France métropolitaine, le cancer du col de l'utérus représente la 12^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme.

En 2018, **2 920 nouveaux cas** ont été recensés (ligne bleue sur la *figure 14*) et **1 117 décès** ont été observés (ligne rouge sur la *figure 14*). Le cancer du col de l'utérus peut être évité grâce à deux interventions complémentaires : la vaccination et le dépistage.



Le taux d'incidence est de 6,1 pour 100 000 femmes en 2018, une forte diminution est observé depuis 1990 où il était de 10,1 pour 100 000 femmes (*figure 14*) (18).

Le taux de mortalité est de 1,7 pour 100 000 femmes en 2018. Ce taux a considérablement diminué depuis 1990 où il était de 2,6 pour 100 000 femmes. Néanmoins on observe une stabilisation de la mortalité depuis les années 2000 (18).

III.1.b. Etat des lieux en 2018

Ci après, le *tableau 5* résume les données observées au cours de l'année 2018.

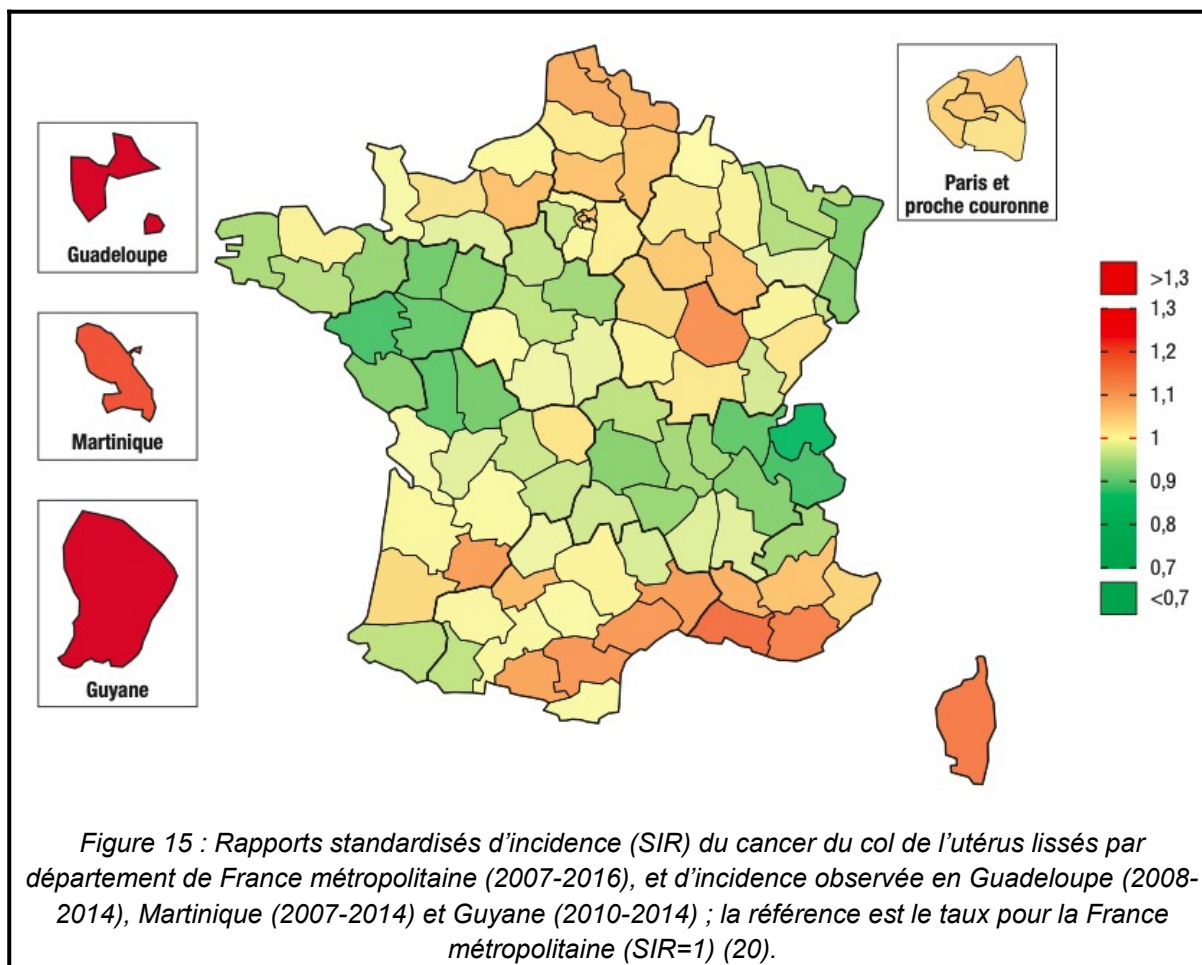
Tableau 5 : Nombre de nouveaux cas et de décès, taux d'incidence et de mortalité (pour 100 000 personnes-années), estimations France métropolitaine, 2018 (19).

	Incidence (IC95%)	Décès (IC95%)
Nombre de cas	2 920 (2 667-3 193)	1 117 (1 069-1 116)
Taux brut	8,7 (8-9,5)	3,3 (3,2-3,5)
Taux standardisé sur la population mondiale (TSM)	6,1 (5,5-6,7)	1,7 (1,6-1,8)

III.1.c. Hétérogénéité géographique en France

En France métropolitaine, il existe une hétérogénéité géographique de l'incidence du cancer du col de l'utérus selon les départements. Sur la *figure 15*, ci dessous, on observe une **sur-incidence** qui dépasse les 10 % par rapport à la moyenne nationale sur le bassin méditerranéen (Bouches-du-Rhône, Var, Gard, Hérault) et en Côte d'Or. Une sur-incidence est également observée dans les régions ultra-marines françaises, très marquée en Guyane.

L'incidence est plutôt inférieure à la moyenne nationale dans les Pays de la Loire (Loire-Atlantique, Maine-et-Loire, Mayenne) et en Auvergne-Rhône-Alpes (Haute-Savoie, Savoie, Ain, Isère). Au total, 10 départements ont une incidence estimée inférieure d'au moins 10 % à la moyenne nationale.



III.1.d. Distribution des différents types d'HPV

En France, l'étude multicentrique EDITH a montré que les HPV 16 et/ou 18 étaient associés à 83% des cas de cancers du col répertoriés, et à 64 % des lésions de haut-grade (CIN 2/3) (21).

III.1.e. Dépistage :

En France, comme dans la majorité des autres pays industrialisés, l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus ont considérablement diminué au cours des dernières années. Cette diminution est attribuée à l'utilisation à large échelle du **dépistage cytologique par frottis cervico-utérin**.

En effet, de tous les cancers, le cancer du col de l'utérus est celui qui peut être le plus efficacement contrôlé par un dépistage. Ce dépistage permet la détection et ainsi le traitement des lésions précancéreuses, prévenant le développement de cellules tumorales. Les deux principaux types histologiques retrouvés sont les

carcinomes épidermoïdes, qui représentent 75% à 90% des cancers du col de l'utérus dans les pays industrialisés, et les adénocarcinomes.

La plupart des stratégies de dépistage inclue la détection des différents types d'HPV (HPV-HR). **Le test HPV** est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque.

En France, le frottis reste utilisé en première intention, et la détection des HPV-HR est réalisée pour le triage des lésions atypiques non caractérisées.

III.1.f. Survie

Plus de 6 femmes sur 10 (63 %), diagnostiquées en France avec un cancer du col de l'utérus, survivent à leur cancer après 5 ans (femmes diagnostiquées en 2005-2010) et 6 femmes sur 10 (59 %) après 10 ans (femmes diagnostiquées en 1999-2004).

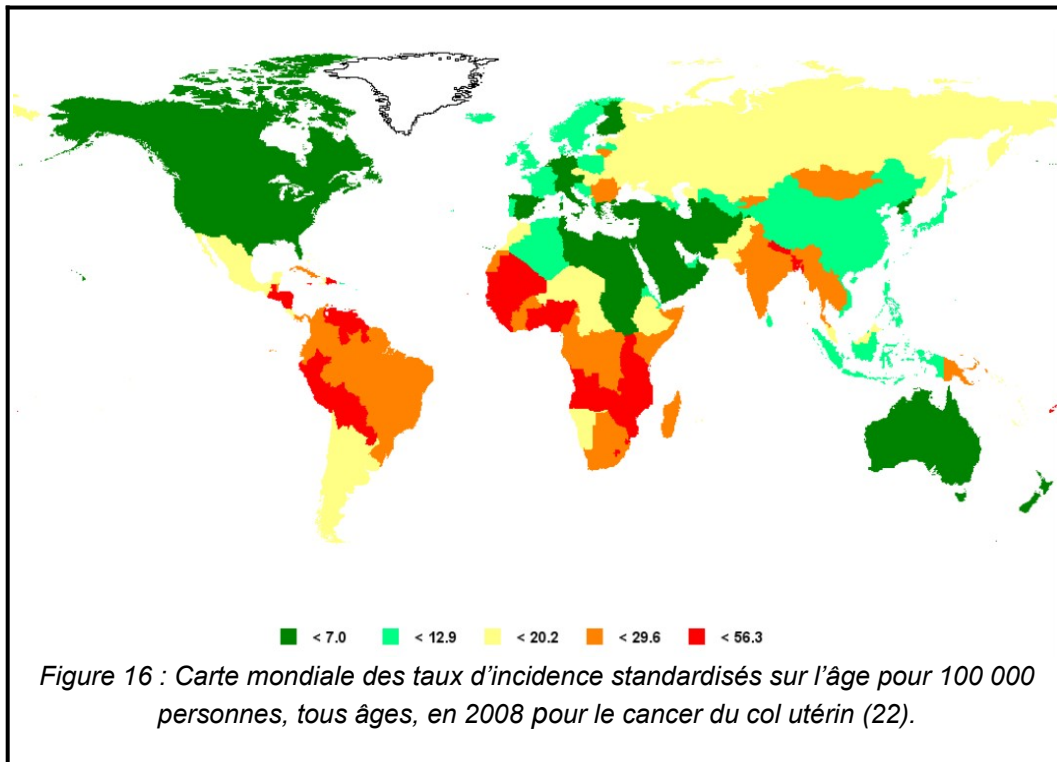
La survie est la plus élevée pour les femmes âgées de moins de 45 ans lors du diagnostic : près de 9 femmes sur 10 (85 %) âgées de moins de 45 ans au diagnostic survivent à leur cancer après 5 ans comparé à 3 femmes sur 10 (29 %) pour celles diagnostiquées à 75 ans ou plus (2005-2010).

La survie à 5 ans tend à diminuer au cours du temps, passant de 68 % pour les femmes diagnostiquées en 1989-1993 à 63 % pour celles diagnostiquées en 2005-2010.

L'hypothèse évoquée pour expliquer ce phénomène est paradoxalement liée au développement du dépistage. Grâce au dépistage, moins de cancers sont diagnostiqués au stade invasif ; les cancers invasifs restants sont alors principalement des cancers de mauvais pronostic, notamment des cancers agressifs au développement rapide apparus entre deux dépistages ou des cancers avancés diagnostiqués chez des femmes non dépistées.

III.2. Dans le monde

Les taux d'incidence et de mortalité (taux standardisé monde) les plus élevés sont observés en Afrique et en Mélanésie, et les plus faibles en Australie/Nouvelle Zélande et en Asie occidentale comme le montre la *figure 16* ci-dessous. L'Europe occidentale présente une des plus faibles mortalités au monde (20).



III.2.a. Age

Le cancer du col de l'utérus touche des femmes relativement jeunes. En 2018, 40% des cas ont été diagnostiqués chez des femmes de moins de 50 ans, l'âge médian du diagnostic était de **53 ans** et l'incidence la plus élevée était observée chez les femmes âgées de 45 à 49 ans (18,0 pour 100 000 PA) (19).

III.2.b. Prévalence dans les différents pays.

La prévalence de l'infection génitale chez la femme, basée sur la détection d'ADN viral au niveau cervical, varie selon l'âge et l'origine géographique. Une méta-analyse récente à l'échelon mondial, portant sur près de 158 000 femmes avec une cytologie cervicale normale indiquait **une prévalence globale de 10,4 %** (figure 17). Les prévalences les plus élevées (> 20 %) sont observées en Afrique et en Amérique centrale (23).

Origine géographique	Nombre de femmes	Prévalence ajustée (IC ₉₅ %)
Monde	157 879	10,4 (10,2-10,7)
Afrique	6 226	22,1 (20,9-23,4)
Afrique de l'Est (Kenya, Mozambique, Zimbabwe)	2 144	31,6 (29,5-33,0)
Afrique de l'Ouest (Nigéria, Sénégal)	2 641	17,0 (15,5-18,5)
Afrique du Nord (Maroc)	172	21,5 (16,0-28,9)
Afrique australe (Afrique du Sud)	1 269	15,5 (13,6-17,6)
Amérique	40 399	13,0 (12,4-13,5)
Amérique centrale (Costa Rica, Honduras, Mexique)	10 232	20,4 (19,3-21,4)
Amérique du Sud (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Paraguay, Pérou)	4 354	12,3 (11,2-13,4)
Amérique du Nord (Canada, États-Unis, Groenland)	25 813	11,3 (10,6-12,1)
Europe	70 129	8,1 (7,8-8,4)
Europe de l'Est (Russie)	309	29,1 (24,3-34,4)
Europe du Nord (Danemark, Suède, Royaume-Uni)	16 235	7,9 (4,4-8,4)
Europe méridionale (Espagne, Grèce, Italie)	4 884	6,8 (5,7-7,2)
Europe de l'Ouest (Allemagne, Belgique, France, Hollande)	48 701	8,4 (8,0-8,8)
Asie	41 125	8,0 (7,5-8,4)
Chine et Corée	4 908	13,6 (12,5-14,9)
Japon et Taiwan	12 859	7,0 (6,3-7,7)
Asie du Sud-Est (Philippines, Thaïlande, Vietnam)	4 194	6,2 (5,5-7,0)
Inde	19 164	7,5 (7,0-8,0)

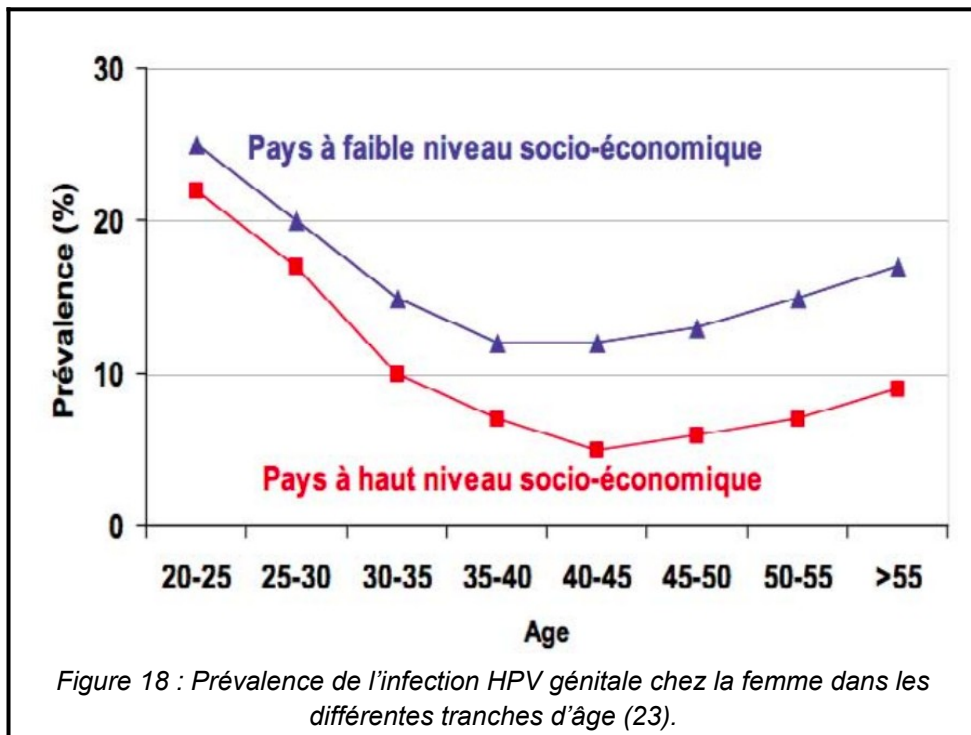
Figure 17 : Prévalence de l'infection HPV chez les femmes ayant une cytologie normale selon les régions du monde (23).

III.2.c. Prévalence suivant l'âge

En ce qui concerne la prévalence selon l'âge, ce sont les femmes jeunes, dans la tranche d'âge 20 à 25 ans qui présentent la prévalence la plus élevée (> 20 %). La prévalence diminue ensuite rapidement avec l'âge, traduisant le caractère le plus souvent **transitoire** de l'infection HPV.

Cette diminution est beaucoup plus marquée dans les pays à haut niveau socio-économique et dans ces pays, la prévalence au delà de 30 à 35 ans est inférieure à 10% (*figure 18*) (21).

On observe généralement une ré-augmentation chez les femmes en âge d'être ménopausées (*figure 18*), sans que les causes de cette augmentation soient clairement établies (23).

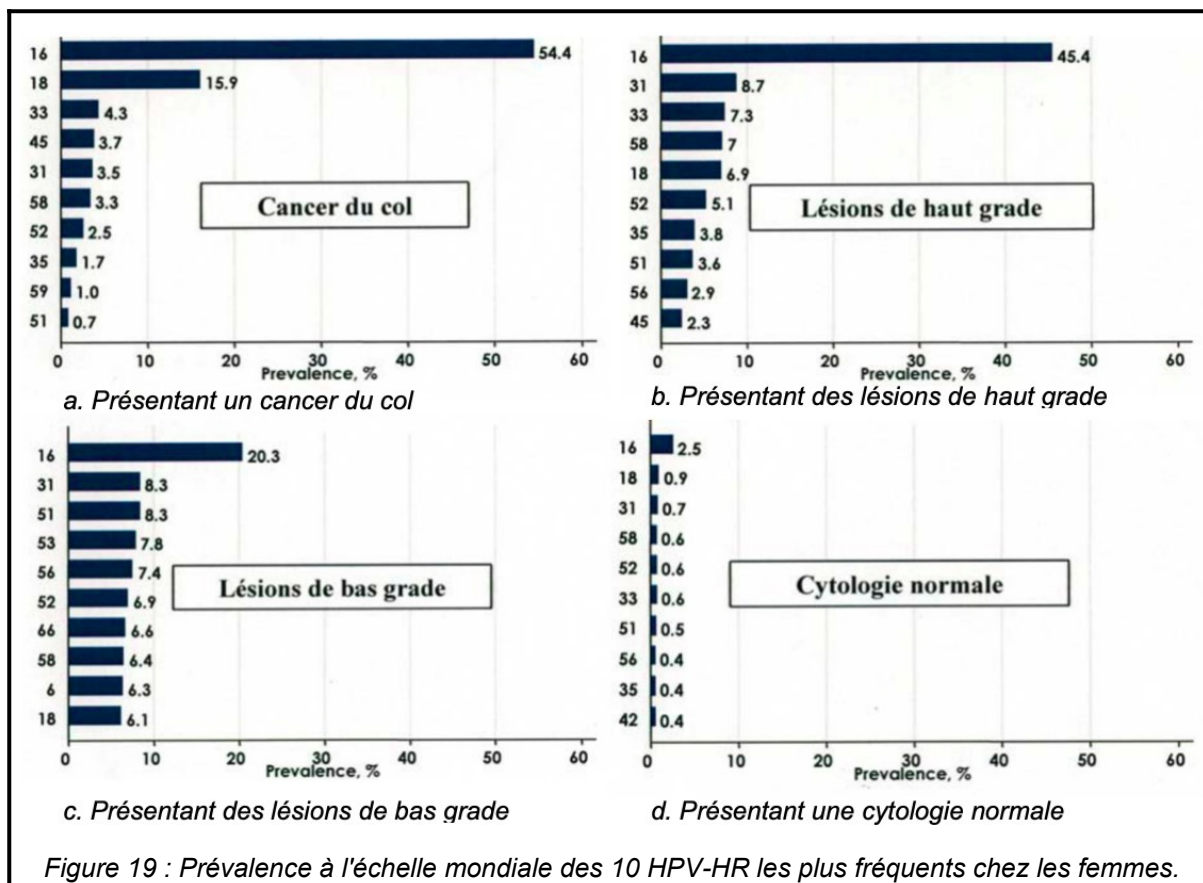


III.2.d. Distribution des différents types d'HPV

La figure 19, ci dessous, résume la distribution des types d'HPV chez des femmes avec soit, un cancer invasif (*figure 19.a*), soit, présentant des lésions de haut grade (*figure 19.b*) ou de bas grade (*figure 19.c*), soit, une cytologie du col normale (*figure 19.d*).

Globalement, l'infection par un **HPV de type 16 ou 18** est retrouvée dans environ **70% des cas de cancer invasif**, 52% des lésions de haut-grade, 26% des lésions de bas-grade et chez 3,4% des femmes ayant une cytologie normale (25).

Les femmes porteuses des types 16 ou 18 avec une cytologie normale ont un risque plus élevé de développer dans les années suivantes des lésions pré-cancéreuses.



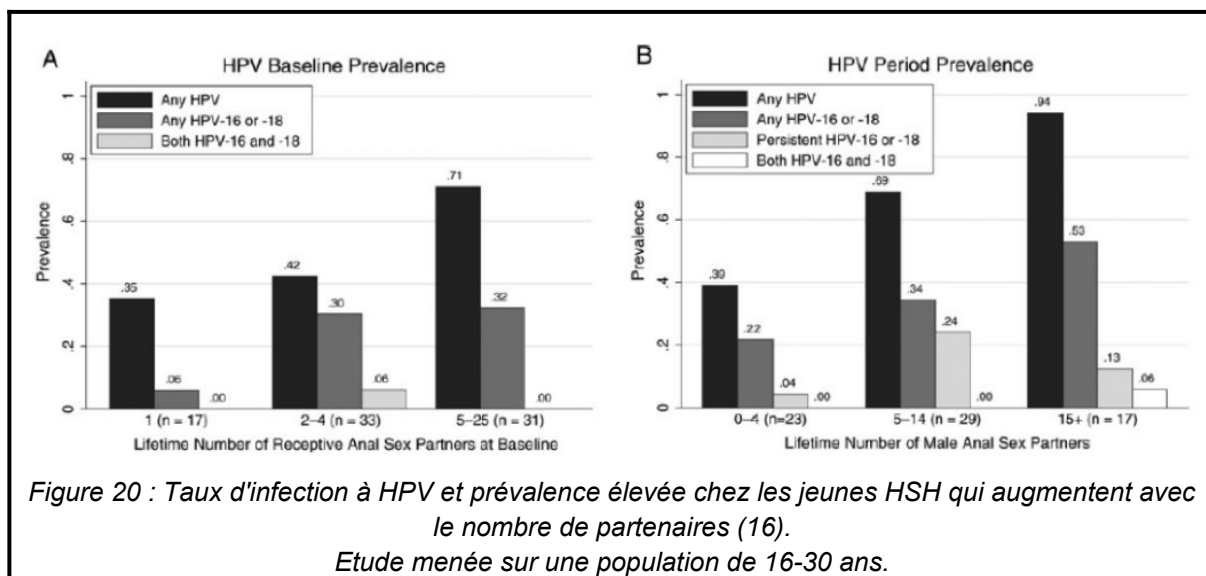
IV. Infection à HPV.

IV.1. Chez l'homme

L'infection à HPV chez l'homme est fréquente. Dans une étude portant sur 1 159 hommes âgés de 18 à 70 ans, l'incidence d'une nouvelle infection génitale par le HPV était de 38,4 par 1 000 personnes-mois. Cette infection peut toucher le pénis, le scrotum et l'anus (26).

Ces infections sont plus fréquentes chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH). Il y a d'autant plus de risques d'infections qu'il y a de partenaires sexuels comme le montre la *figure 20* ci après (16).

La figure 20.A montre le taux d'infection par HPV chez les HSH en fonction du nombre de partenaires sexuels au cours de leur vie. La figure 20.B montre le taux de persistance des différents type d'HPV suivant le nombre de partenaires sexuels des HSH au cours de leur vie.



IV.2. Cancers induits par HPV en France

Même si le cancer du col de l'utérus est le cancer le plus rencontré suite à une infection par HPV avec près de 3 000 cas par an, on observe que l'incidence d'autres cancers s'avère être élevée.

Comme le montre le *tableau 6*, ci après, 34,2 % des cancers de l'oropharynx sont attribuables aux infections HPV. Leur incidence est non négligeable, en particulier chez les hommes, avec 1 059 cas en 2015.

Tableau 6 : Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 (2).

Cancers induits pas les infections HPV	Agent pathogène	Nombre de cas attribuables aux infections HPV chez les hommes	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%) chez les hommes	Nombre de cas attribuables aux infections HPV chez les femmes	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%) chez les femmes
Cavité orale	HPV-16 dans 90% des cas	123	4,0	49	4,0
Anus	HPV-16 et 18	360	91,3	1097	91,3
Oropharynx	HPV-16	1 059	34,2	312	34,2
Larynx	HPV-16	121	4,0	17	4,0
Cancer du col de l'utérus (CCU)	HPV-16 et 18 HPV-45 et 31	-	-	2 917	100
Cancer de la vulve et vagin	HPV-16 et 18	-	-	187	23
Cancer du pénis	HPV-16	90	26,8	-	-

IV.3. Cancers induits par HPV dans le monde

Comme en France, le cancer associé à HPV le plus retrouvé dans le monde est le cancer du col de l'utérus. Les autres cancers génitaux dûs à HPV sont plus rares mais sont présents et notamment retrouvés chez l'homme. Environ la moitié de ces cancers est associée aux différents types d'HPV, avec la prédominance des types HPV-16 et HPV-18.

Le cancer de l'anus a vu son incidence fortement augmenter ces dernières années. L'incidence de ce cancer est surtout élevée chez les sujets homosexuels ayant des antécédents de rapports ano-génitaux passifs et en particulier chez les sujets infectés par le VIH (23).

Le *tableau 7*, ci dessous, récapitule le pourcentage de cancer attribuable aux infections par HPV dans le monde. On peut voir que tous les cancers du col de l'utérus sont attribuables à une infection par HPV et dans 70 % de ces cancers, ce sont HPV-16 et HPV-18 qui sont retrouvés.

Tableau 7: Cancers attribuables aux HPV dans le monde en 2002 (27).

Localisation	Nombre	Nombre (%) attribuable à HPV	Fréquence HPV-16 et HPV-18
Col de l'utérus	492 800	492 800 (100%)	70%
Pénis	26 300	10 500 (40%)	63%
Vulve, vagin	40 000	16 000 (40%)	80%
Anus	30 400	27 300 (90%)	92%
Bouche	274 300	8 200 (3%)	95%
Oropharynx	52 100	6 200 (12%)	90%

IV.4. Condylomes acuminés

Les HPV non oncogènes de types 6 et 11 sont responsables d'environ **90% des cas de condylomes acuminés** (végétations vénériennes ou crêtes de coq). Cependant, toutes les infections par ces sous-types n'aboutissent pas au développement de condylomes. Par ailleurs, 20% à 50% des condylomes sont co-infectés par d'autres types d'HPV. Les HPV-6 et -11 contribuent également de 3% à 8% aux lésions de bas grade.

Bien que les condylomes soient bénins, ils sont souvent mal supportés sur le plan psychologique et les récives après traitement sont fréquentes, induisant ainsi des coûts élevés de prise en charge. Le vaccin quadrivalent Gardasil® et le nonavalent Gardasil-9®, protègent non seulement contre HPV-16 et -18, mais également contre HPV-6 et -11, conférant une prévention contre le développement de condylomes génitaux.

V. Conclusion

En dépit de la **haute fréquence d'infection** par des HPV à haut risque oncogénique, l'évolution vers un carcinome demeure une éventualité rare, et même très rare en dehors de la localisation cervicale. Des facteurs génétiques, environnementaux, ou un contexte d'immunosuppression jouent probablement un rôle majeur dans cette évolution. Même si le cancer le plus retrouvé est le cancer du col de l'utérus, d'autres cancers, qui touchent aussi l'homme, sont retrouvés. Ces données nous montrent l'intérêt de la **vaccination anti-HPV pour l'homme** qui favoriserait également l'immunité collective.

Chapitre III : Prévention et traitements

I. Prévention du cancer du col de l'utérus

Santé publique France a mis en place une prévention contre le cancer du col de l'utérus (28) :

- Une **prévention primaire** par :
 - ✓ La vaccination anti-HPV : Gardasil®, Cervarix®, Gardasil-9®.
 - ✓ Le préservatif : il ne permet qu'une protection partielle contre la transmission du papillomavirus. En effet, le virus peut être présent sur des zones non protégées par le préservatif (vulve, périnée, scrotum, région péri-anale, anus).
- Une **prévention secondaire** par le dépistage des lésions précancéreuses. L'examen cytologique est recommandée chez les femmes de 25 à 65 ans tous les 3 ans.

Le Programme National de Dépistage Organisé (PNDO) du cancer du col de l'utérus, en cours de déploiement depuis 2018, a pour objectif d'augmenter la couverture du dépistage pour atteindre 80%, de réduire les inégalités d'accès à ce dépistage et de diminuer de 30% l'incidence et la mortalité par CCU à 10 ans.

I.1 Prévention primaire : la vaccination anti-HPV

Tandis que la plupart des infections est transitoire et bénigne, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement de lésions précancéreuses et de cancers ano-génitaux.

Comme vu précédemment, les génotypes 16 et 18 sont retrouvés dans 82% des cancers du col de l'utérus et 78% des cancers anaux. Dans les verrues génitales, ce sont les type 6 (68%) et 11 (16%) qui prédominent.

L'infection est dans la majorité des cas transitoire par la mise en place d'effecteurs immunitaires aboutissant à la clairance virale.

Le but de la vaccination anti-papillomavirus est de réduire l'incidence des lésions génitales à HPV et des lésions précancéreuses en administrant précocement des particules mimant le virus mais dénuées de matériel génétique.

Cette vaccination ne fait pas partie du calendrier vaccinal obligatoire mais est recommandée par les autorités de santé publique.

I.1.a. Mécanisme d'action des vaccins anti-HPV

La vaccination est une **méthode préventive**, en effet c'est une vaccination prophylactique indiquée dans la prévention primaire des infections à HPV.

Les vaccins anti-HPV reposent sur la découverte dans les années 90 des propriétés d'auto-assemblage en pseudo-particule virale de la protéine L1 de la capsid du virus d'HPV.

En effet, la protéine L1 a la capacité de s'auto-assembler spontanément pour former une enveloppe sphérique semblable au virus. Cette enveloppe sphérique ainsi créée est appelée pseudo-particule virale (VLP pour Virus Like Particules).

I.1.a.1. Fabrication des VLP (pseudo particules virales)

Le vaccin est préparé à partir de pseudo-particules virales (VLP) hautement purifiées de la protéine majeure de la capsid, la protéine L1 (*tableau 8*) :

- Des 2 types d'HPV pour Cervarix® : HPV-16 et HPV-18.
- Des 4 types d'HPV pour Gardasil® : HPV-6, HPV-11, HPV-16 et HPV-18.
- Des 5 types d'HPV additionnels à Gardasil® pour Gardasil-9® : HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58 en plus d'HPV-6, HPV-11, HPV-16 et HPV-18.

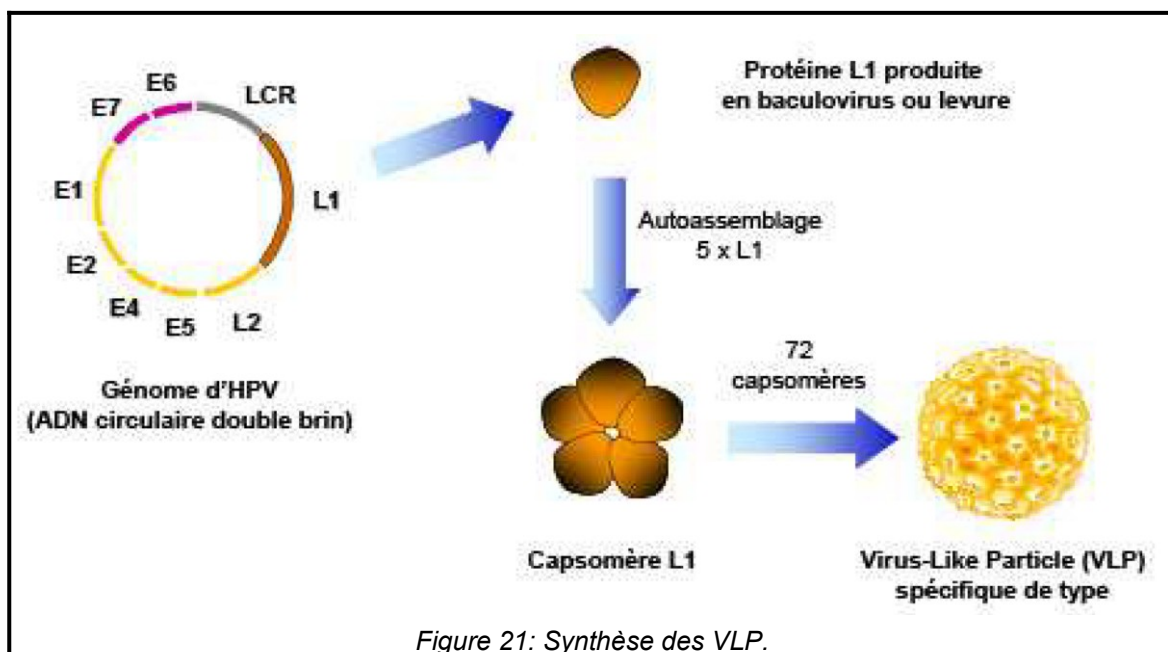
Tableau 8 : Les VLP présentes dans les différents vaccins.

Type d'HPV	6	11	16	18	31	33	45	52	58
Cervarix®			X	X					
Gardasil®	X	X	X	X					
Gardasil-9®	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Il s'agit donc de produire une capside entière composée de l'assemblage de la protéine majeure L1 de l'enveloppe virale des HPV. Les VLP sont produites par génie génétique *in vitro*, en introduisant le gène L1 dans différentes cellules eucaryotes (*figure 21*). Les cellules eucaryotes peuvent être un insecte, *Trichoplusia ni* Hi-5, notamment pour Cervarix®, ou alors une levure, *Saccharomyces cerevisiae*, utilisée pour Gardasil® et Gardasil-9®.

Les VLP n'ont **ni pouvoir infectieux, ni pouvoir oncogène** puisqu'elles sont dépourvues de matériel génétique.

L'efficacité des vaccins VLP-L1 résulte d'une réponse immunitaire à médiation humorale.



I.1.a.2. Mécanisme d'action des vaccins

Ces vaccins prophylactiques ont pour but de produire un titre élevé d'anticorps qui peuvent neutraliser les particules virales avant leur entrée dans l'épithélium, prévenant ainsi une infection à HPV.

En réponse à l'injection des VLP contenues dans le vaccin, des anticorps vont être produits et vont être dirigés contre la protéine L1 du virus (petit 2 de la *figure 22*).

Pour générer cette réponse immunitaire au niveau de la muqueuse vaginale, les anticorps sériques vont être transsudés (petit 3 de la *figure 22*) du sérum vers la muqueuse cervicale et ainsi prévenir les infections par les types HPV contenus dans le vaccin.

Lors d'une contamination par un HPV, le virus va pénétrer au niveau de la cavité vaginale et les anticorps neutralisants vont se fixer sur les déterminants L1 de la capsid virale et ainsi empêcher l'infection des cellules basales par le virus (petit 4 de la *figure 22*).

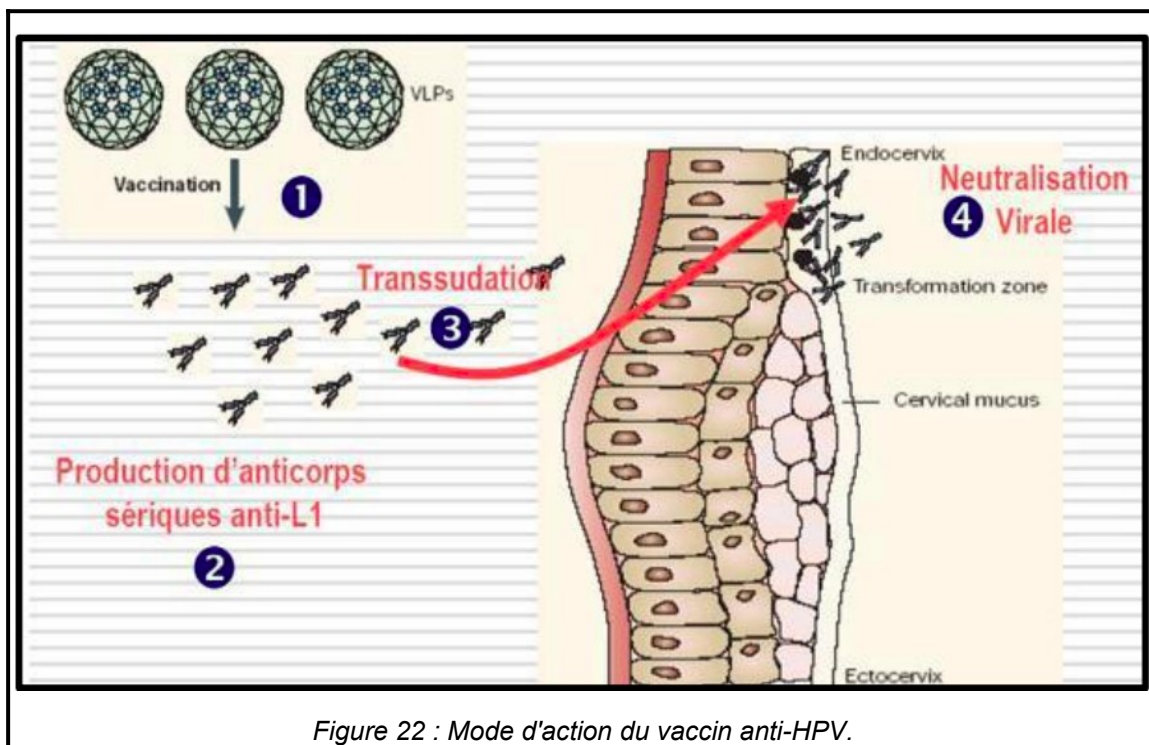


Figure 22 : Mode d'action du vaccin anti-HPV.

L'immunité conférée par les VLP est systématique et très élevée, beaucoup plus intense que celle induite par une infection naturelle.

I.1.b. Gardasil®

Il a été introduit dans le calendrier vaccinal en 2007. C'est un vaccin **quadrivalent**, c'est à dire dirigé contre 4 types d'HPV : le 6, le 11, le 16 et le 18. Il se présente sous forme de suspension injectable destinée à la voie intra-musculaire (29). La commercialisation du vaccin Gardasil® (*figure 23*) a cessée le 31/12/2020 pour favoriser la vaccination avec le Gardasil-9®.



I.1.b.1 Composition

Comme le montre le *tableau 9* ci dessous, ce vaccin est composé des protéines L1 de la capsid des types 6, 11, 16 et 18 d'HPV. Ces protéines s'auto-assemblent pour former des pseudo-particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant.

Tableau 9 : Composition du vaccin Gardasil®

Protéine L1 de papillomavirus humain de type 6	20µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 11	40µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 16	40µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 18	20µg

I.1.b.2. Indications

Le Gardasil® est indiqué pour prévenir les :

- ➔ 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 d'HPV.
- ➔ Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

I.1.b.3. Recommandations selon le calendrier vaccinal 2020

L'avis du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) du 28 mars 2014 et du 19 février 2016 recommande :

- La vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus avec un rattrapage possible chez les jeunes filles de 14 à 19 ans révolus.
- La vaccination des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont eu des relations sexuelles avec un homme (HSH).
- La vaccination des personnes immunodéprimées aux mêmes âges que dans la population générale avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.

I.1.b.4. Schéma vaccinal

Lorsque la vaccination est initiée (*tableau 10*) :

- ➔ entre 11 et 13 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois.
- ➔ entre 14 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.
- ➔ pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

Tableau 10 : Schéma vaccinal Gardasil® (30).

	Mois 1	Mois 2	Mois 6	Nombre de doses
Entre 11 et 13 ans	X		X	2
Entre 14 et 19 ans	X	X	X	3
HSH jusqu'à 26 ans	X	X	X	3

I.1.b.5. Contre indications (29)

Les contre indications à l'administration du vaccin Gardasil® sont :

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

I.1.b.6. Arrêt de commercialisation (31)

La commercialisation du vaccin HPV quadrivalent Gardasil® a cessé le 31 décembre 2020. Depuis mars 2020, sa prescription était réservée à la poursuite ou à la finalisation des schémas vaccinaux initiés avec ce vaccin.

Pour rappel, les différents vaccins contre les HPV ne sont pas interchangeables entre eux.

En effet, dans son avis relatif à la place du vaccin Gardasil-9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains du 10 février 2017, le Haut Conseil de la Santé Publique **recommande le Gardasil-9® pour toute nouvelle initiation de vaccination** contre les infections à papillomavirus.

I.1.c. Cervarix®

Cervarix® (figure 24) est un vaccin **bivalent** commercialisé en 2010.

Il se présente sous forme d'une suspension injectable destinée à la voie intra-musculaire.



Figure 24 : Cervarix®

I.1.c.1. Composition

Comme le montre le *tableau 11* ci dessous, ce vaccin bivalent est composé des protéines L1 de la capsid des types 16 et 18 d'HPV. Ces protéines s'auto-assemblent pour former des pseudo-particules virales produites sur des cellules d'insectes (*Tricoplusia ni* Hi-5) par la technique de l'ADN recombinant.

Tableau 11 : Composition du vaccin Cervarix® (32).

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16	20µg
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18	20µg

I.1.c.2. Indication

Cervarix® est indiqué dans la 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 d'HPV oncogènes (types 16 et 18).

I.1.c.4. Recommandations selon le calendrier vaccinal 2020

L'avis du HCSP du 20 février 2014 recommande :

→ La vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 19 ans révolus.

I.1.c.5. Schéma vaccinal

Lorsque la vaccination est initiée (*tableau 12*) :

- ➔ Entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois.
- ➔ Entre 15 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois.

Tableau 12 : Schéma vaccinal Cervarix®

	Mois 1	Mois 2	Mois 6	Nombre de doses
Entre 11 et 14 ans	X		X	2
Entre 15 et 19 ans	X	X	X	3

I.1.c.6. Contre-indications

Comme pour le Gardasil®, il y a peu de contre-indications. Selon le RCP du Cervarix®, on retrouve :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

I.1.d. Gardasil 9®

Gardasil9® (*figure 25*) est un vaccin **nonavalent** qui a obtenu son AMM en 2018.



Figure 25 : Gardasil-9®

I.1.d.1. Composition

Comme le montre le *tableau 13* ci dessous, ce vaccin est composé de 9 protéines L1 de la capside des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, et 58 d'HPV. Ces protéines s'auto-assemblent pour former des pseudo-particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant.

Protéine L1 de papillomavirus humain de type 6	30µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 11	40µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 16	60µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 18	40µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 31	20µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 33	20µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 45	20µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 52	20µg
Protéine L1 de papillomavirus humain de type 58	20µg

I.1.d.2. Indications

Gardasil-9® est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :

- ➔ Lésions génitales précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
- ➔ Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

I.1.d.3. Recommandations selon le calendrier vaccinal 2020

L'avis du HCSP du 19 février 2016 recommande :

- La vaccination des jeunes filles et jeunes hommes âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus.
- La vaccination des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec des hommes (HSH).

- La vaccination des personnes immunodéprimées des deux sexes aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.

I.1.d.4. Schéma vaccinal

- ➔ Pour les sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection : Gardasil-9® peut être administré selon un schéma en 2 doses. La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose.
- ➔ Pour les sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection : Gardasil-9® doit être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, et 6 mois).
La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.
- ➔ Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

La vaccination des HSH contre le papillomavirus est recommandée depuis 2016 (2).

Le *tableau 14*, ci après, résume le schéma vaccinal actuellement recommandé par la HAS.

Tableau 14 : Schéma vaccinal Gardasil-9®

	Mois 1	Mois 2	Mois 6	Nombre de doses
Entre 11 et 14 ans	X		X	2
15 ans et plus	X	X	X	3
HSH jusqu'à 26 ans	X	X	X	3

I.1.d.5. Contre-indications

Comme pour les deux autres vaccins, il existe peu de contre-indications.

On retrouve :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin.
- Les sujets ayant présenté précédemment une hypersensibilité après une administration antérieure de Gardasil-9® ou d'un autre vaccin anti-HPV ne doivent pas recevoir Gardasil-9®.

I.1.e. Effets indésirables des vaccins anti-HPV

Actuellement, les vaccins anti-HPV font l'objet d'une **surveillance particulière** sur la survenue des effets indésirables. Depuis leur commercialisation, ils sont soumis à un plan de gestion des risques, européen et national, visant à recueillir tous les effets indésirables liés à la vaccination, notamment la survenue de manifestations auto-immunes.

Les principaux effets indésirables observés sont ceux **liés à l'injection**, ce sont des réactions locales présentant un caractère bénin et transitoire :

- Prurit,
- Ecchymose,
- Erythème,
- Douleur,
- Gonflement.

Les autres effets fréquents observés sont :

- Céphalées,
- Nausées,
- Fièvre,
- Douleur des extrémités.

D'autres effets de fréquence indéterminée ont été identifiés comme :

- Purpura thrombopénique idiopathique,
- Adénopathie,
- Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes,
- Encéphalomyélite aiguë disséminée, sensation de vertige, syndrome de Guillain-Barré, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques,
- Vomissements,
- Arthralgies, myalgies,
- Asthénie, frissons, fatigue, malaise.

I.1.f. Conservation des vaccin anti-HPV

Ils sont à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et ne doivent pas être congelés. Il faut conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Le vaccin doit être administré le plus tôt possible après la sortie du réfrigérateur.

Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables jusqu'à 72 heures après la sortie du réfrigérateur. Après 72 heures, il doit être utilisé ou jeté.

I.1.g. Les adjuvants

Les adjuvants présents dans les vaccins permettent d'augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale. L'utilisation d'adjuvants permet de réduire la quantité d'antigènes dans les vaccins.

Actuellement, deux adjuvants sont retrouvés dans les vaccins anti-HPV :

- AS04 qui est un adjuvant phospholipidique tel que MPL (monophosphoryl lipid A) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium dans le Cervarix®.

- L'hydroxyphosphate d'aluminium présent dans les trois vaccins disponibles sur le marché.

I.1.h. Les vaccins et leurs types d'HPV

Les sous types HPV-16 et 18 sont responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus ainsi que d'autres lésions cancéreuses. C'est pourquoi au départ, la recherche s'est portée contre ces deux génotypes.

Malgré tout, il existe une part non négligeable de lésions dues à des génotypes différents. C'est ainsi que les recherches ont porté leurs recherches sur le fait d'augmenter le nombre de VLP différentes dans le vaccin pour augmenter son taux de couverture.

Le dernier vaccin en date, le Gardasil-9® vise 9 types d'HPV.

Sur la base d'études épidémiologiques, Gardasil-9® doit protéger contre les HPV qui sont responsables d'environ (33) :

- 90% des cancers du col de l'utérus,
- plus de 95% des adénocarcinomes *in situ* (AIS),
- 75 à 85% des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3),
- 85 à 90% des cancers vulvaires dus aux HPV,
- 90 à 95% des dysplasies de haut grade de la vulve dues aux HPV (VIN 2/3),
- 80 à 85% des cancers du vagin dus aux HPV,
- 75 à 85% des dysplasies de haut grade du vagin dues aux HPV (VaIN 2/3),
- 90 à 95% des cancers de l'anus dus aux HPV,
- 85 à 90% des dysplasies anales intraépithéliales de haut grade (AIN 2/3) dues aux HPV et 90% des verrues génitales.

I.1.i. Efficacité des vaccins anti-HPV

Il y a peu d'études qui traitent la réduction des risques de cancer du col de l'utérus, en effet, il faut compter 20 ans en moyenne, entre l'infection par le papillomavirus et le développement du cancer du col, or ces vaccins n'ont été introduits qu'au milieu des années 2000.

I.1.i.1. Efficacité sur les lésions pré-cancéreuses

En 2018, la collaboration Cochrane a publié une grande étude sur l'efficacité dans la réduction des lésions précancéreuses des vaccins anti-HPV (34).

Les chercheurs ont analysé les données de 26 études conduites dans de nombreux pays, sur plus de 73 000 femmes, âgées de 15 à 45 ans, avec un suivi de 6 mois à 8 ans.

Les chercheurs ont examiné les données de toutes les femmes inscrites, qu'elles soient ou non exemptes de HPV à haut risque lors de la vaccination. Au total, chez les femmes âgées de 15 à 26 ans, des lésions précancéreuses liées aux types 16 et 18 ont été observées chez :

- 1,6% des femmes vaccinées, contre,
- 3,4% des femmes non vaccinées.

Chez les femmes qui n'étaient pas porteuses du virus au moment de leur vaccination, la protection est d'autant plus importante. En effet, parmi cette population de femmes, 1,6% des femmes sous placebo ont développé des lésions précancéreuses associées aux types HPV-16 et HPV-18 contre seulement 0,02% des femmes vaccinées.

Chez les femmes vaccinées âgées de 25 ans à 45 ans, le vaccin contre le HPV n'obtient pas d'aussi bons résultats que chez les femmes âgées de moins de 25 ans. Cela peut être dû au fait que les femmes âgées de 25 à 45 ans sont plus susceptibles d'avoir déjà été exposées au virus au cours de leur vie.

C'est pourquoi, **la vaccination doit intervenir avant l'âge des premiers rapports sexuels**, ou le vaccin a une meilleure efficacité. En Europe, il est estimé à 17 ans.

Mais 20% des jeunes filles ont eu des rapports à l'âge de 15 ans. Les préadolescentes de 10 à 14 ans sont donc une cible privilégiée.

I.1.i.2. Efficacité sur le cancer du col de l'utérus

En octobre 2020, une nouvelle étude a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* (35). C'est la première étude qui traite l'efficacité sur le cancer du col de l'utérus.

Les auteurs de cette étude ont analysé les données des registres nationaux sanitaires suédois concernant près de 1,7 millions de jeunes femmes âgées de 10 à 30 ans entre 2006 et 2017. Sur la période considérée, 527 000 femmes ont reçu au moins une dose de vaccin, et 83% de ces femmes ont été vaccinées avant l'âge de 17 ans.

Les chercheurs ont observé une incidence cumulative de :

- 47 cas pour 100 000 chez les vaccinées
- 94 cas pour 100 000 chez les non vaccinées

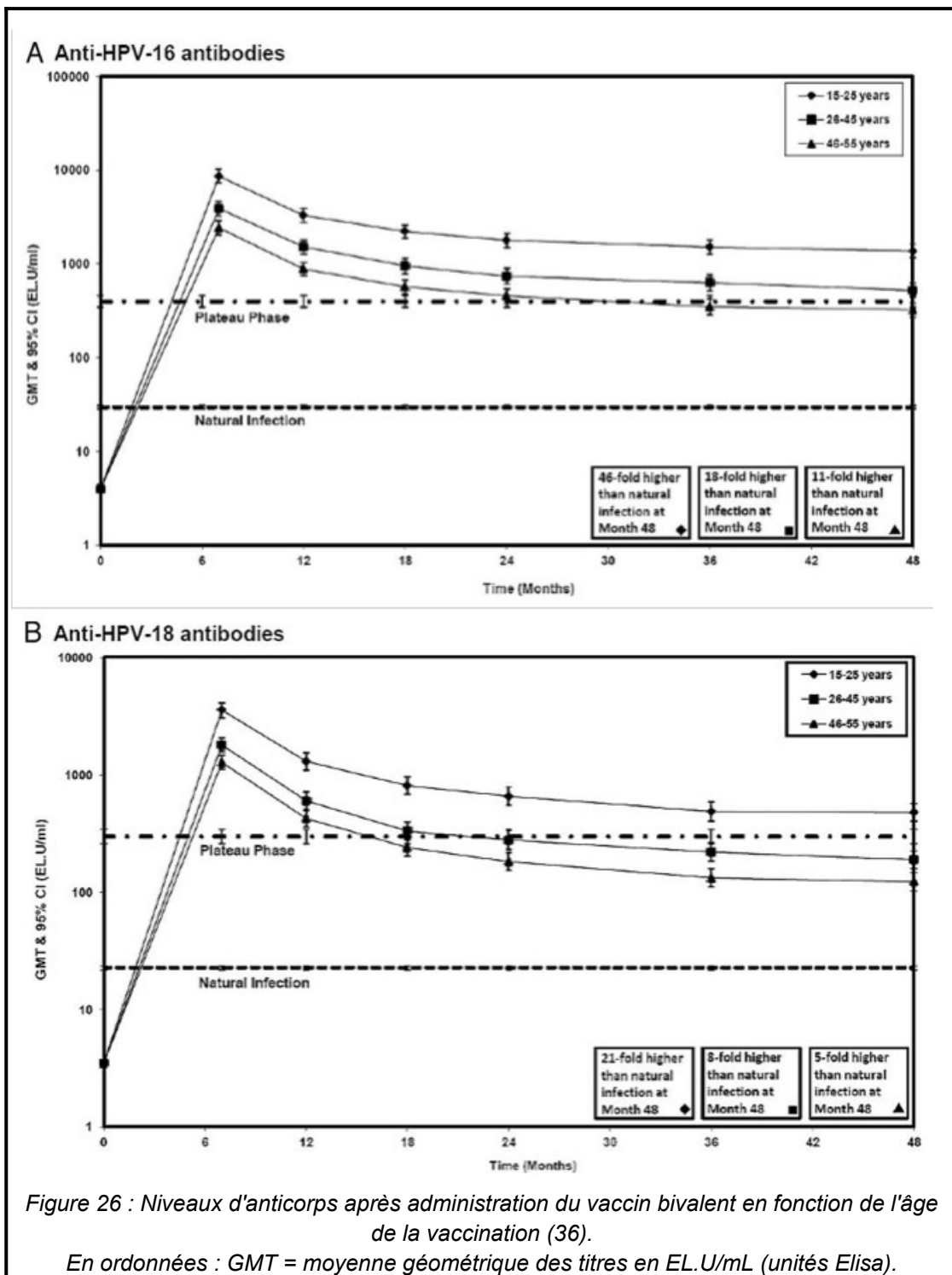
Le risque de cancer est réduit de 50% chez les femmes vaccinées. De plus, après ajustement des variables (âge, région de résidence), **le risque est réduit de 88 % pour les jeunes femmes vaccinées avant l'âge de 17 ans** par rapport à celles qui n'ont pas été vaccinées. Chez les femmes âgées de 17 à 30 ans, le risque est tout de même réduit à 53% pour les jeunes femmes vaccinées.

I.1.j. Immunogénicité

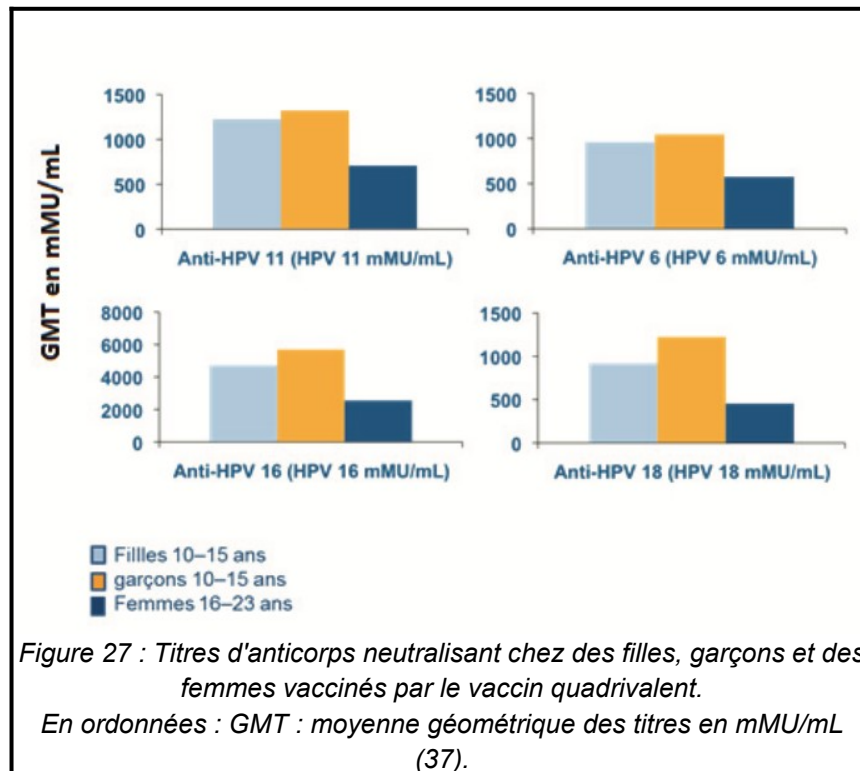
L'immunogénicité d'un vaccin est la capacité de celui-ci d'induire une réponse immunitaire.

La *figure 26.A*, ci dessous, montre qu'après vaccination anti-HPV, les 15-25 ans ont des titres d'anticorps vis-à-vis de l'HPV-16 plus élevés que les 46-55 ans. Les titres d'anticorps pour l'HPV-18 sur la *figure 30.B* donnent des résultats similaires avec cependant des titres globalement plus bas.

Ces données confirment le fait de vacciner au plus tôt les jeunes filles, d'une part, avant leur premier rapport sexuel et d'autre part car c'est à ce moment de leur vie que leur capacité à déclencher une réponse immunitaire efficace est la plus importante.



L'immunogénicité des hommes a également été établie, au même titre que les filles, les hommes développent une réponse immunitaire vis à vis d'HPV après la vaccination comme on peut le voir sur la *figure 27* ci dessous. Cette figure nous confirme également que les jeunes filles de 10-15 ans développent plus d'anticorps après la vaccination que les femmes de 16-23 ans.



L'efficacité du Gardasil® chez les hommes de 16 à 26 ans révolus a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, sur un total de 4 055 hommes. Parmi les hommes qui étaient non infectés par 14 types de HPV courants, l'administration de Gardasil® a **réduit l'incidence des lésions génitales externes causées par les types HPV vaccinaux ou non de 81,5%** (37).

La preuve de l'efficacité des vaccins anti-HPV chez les hommes a notamment conduit à l'évaluation de l'ouverture vaccinale aux jeunes hommes.

I.1.k. Ouverture de la vaccination aux hommes

L'homme étant lui aussi porteur et vecteur d'HPV, il est paru judicieux de l'inclure dans un programme de vaccination. En effet, la vaccination des hommes présente un intérêt certain du fait des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx qui, bien que moins fréquentes que chez la femme, concernent un nombre non négligeable de sujets.

La vaccination des adolescents des deux sexes aurait également l'avantage de responsabiliser garçons et filles en terme de prévention des infections sexuellement transmissibles et devrait réduire l'incidence de la maladie dans l'ensemble de la population en diminuant le nombre de contaminations lors des rapports sexuels.

En décembre 2019, la Haute autorité de santé (HAS) a confirmé sa recommandation d'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus humains à tous les adolescents de 11 à 14 ans révolus.

En effet, 10 ans après les dernières recommandations vaccinales, la couverture vaccinale reste toujours insuffisante. En 2018, seulement 24% des femmes sont vaccinées avec un schéma complet et environ 15% des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (38). Ces résultats sont loin de ceux attendus par le plan cancer avec un objectif de 60% de jeunes femmes vaccinées.

Comme vu précédemment, plusieurs cancers dus à HPV peuvent survenir chez l'homme, on estime que 25% des cancers dus à HPV surviennent chez les hommes. La HAS estime que l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait de freiner la transmission au sein de la population générale et ainsi de mieux protéger les hommes quelle que soit leurs orientations sexuelles, mais aussi de mieux protéger les femmes non vaccinées.

La recommandation de vaccination des garçons contre les infections à HPV est applicable depuis le **1^{er} janvier 2021** (39).

I.1.I. Actualisation des programmes de vaccination HPV en France

En France, les recommandations de la vaccination contre les infections à papillomavirus ont évolué au cours du temps :

- En 2007, la vaccination était initialement recommandée chez les jeunes filles et jeunes femmes de 14 ans avec un rattrapage chez les jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans avant ou dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle. Cette vaccination était recommandée avec le Gardasil®, le seul sur le marché en 2007, selon un schéma de 3 doses.
- En 2010, la vaccination pouvait être effectuée avec le vaccin Cervarix® qui a obtenu son AMM en 2010 ou avec le vaccin Gardasil® déjà présent sur le marché.
- En 2012, l'âge de la vaccination a été révisé avec la vaccination des jeunes filles de 11 à 14 ans et le rattrapage chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus. Cette modification permet de l'intégrer au rendez-vous vaccinal DTPca (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche) chez les 11-13 ans.
- Depuis 2012, la vaccination est recommandée chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques avec des schémas vaccinaux particuliers :
 - Garçons et filles de 11 à 14 ans infectés par le VIH,
 - Garçons et jeunes filles de 9 à 19 ans, transplantés d'organes ou en attente de transplantation,
 - Les jeunes filles de 9 à 19 ans en post-greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Des études ont montré une immunité comparable dans un schéma de 2 doses comme de 3 doses chez les jeunes fille de 9 à 14 ans. C'est pourquoi, en décembre 2013, Cervarix® a obtenu une modification de son autorisation de mise sur le marché (AMM) permettant l'administration du vaccin en **deux doses** espacées de six mois chez les jeunes filles de 9 à 14 ans révolus.
- Suite à cette modification, en février 2014, le vaccin Gardasil® a reçu une opinion positive du CHMP de l'EMA (Committee for Human Medical Product de l'Agence européenne des médicaments) pour une modification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant l'administration du

vaccin en **deux doses** espacées de 6 mois chez les jeunes filles âgées de 9 à 13 révolus. Concernant les jeunes filles de 14 à 19 ans révolus, le schéma à trois doses est maintenu.

- Depuis 2016, la vaccination est recommandée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, jusqu'à l'âge de 26 ans.
- En août 2018, Gardasil-9® a été commercialisé en France. Le Haut conseil de la santé Publique recommande l'utilisation du Gardasil-9® pour toute nouvelle initiation de vaccination contre le papillomavirus.
- Le 31 décembre 2020, le Gardasil® n'est plus commercialisé.
- Depuis le 1 janvier 2021, la vaccination anti-HPV est recommandée pour les jeunes hommes et jeunes filles de 11 à 14 ans révolus selon un schéma de 2 doses et un rattrapage est possible pour les jeunes hommes et jeunes filles âgées de plus de 15 ans selon un schéma de 3 doses.

I.2. Prévention secondaire : le dépistage

Depuis l'arrêté du 4 mai 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un **Programme National de Dépistage Organisé (PNDO)** (40). Le PNDO repose sur les recommandations françaises actuelles pour le dépistage du CCU, c'est-à-dire la réalisation d'un frottis cervical chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans tous les 3 ans, après deux examens consécutifs normaux à un an d'intervalle (41).

I.2.a. L'examen cytologique :

L'examen cytologique est recommandé par la HAS chez les femmes de 25 à 29 ans tous les 3 ans.

C'est une analyse morphologique des cellules du col de l'utérus pour détecter précocement la présence de cellules anormales et de cellules précancéreuses qui pourraient évoluer vers des lésions cancéreuses. Cet examen présente une sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses comprise entre 51 et 53% et une spécificité comprise entre 96 et 98%. L'interprétation est subjective puisqu'elle dépend de l'observateur, ce qui représente une limite (41).

I.2.b. Le test HPV :

Depuis juillet 2020, le test HPV est recommandé par la HAS chez les femmes de 30 à 65 ans tous les 3 ans à la place de l'examen cytologique.

C'est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque. Sa réalisation a pour objectif d'identifier les infections à HPV associées au risque de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse. Il se fait de la même manière que l'examen cytologique, c'est-à-dire lors d'un frottis cervical.

Selon les recommandations de l'institut national de cancer (INCa) de 2016, il est utilisé en test de triage, c'est-à-dire en seconde intention après un examen cytologique dont le résultat est anormal chez les femmes de 25 à 29 ans.

Après analyses des résultats du test HPV comparativement à l'examen cytologique :

- le test HPV présente une meilleure sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses.
- il est plus efficace en terme de réduction de l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers invasifs chez les femmes de plus de 30 ans.

La possibilité de réaliser un test HPV permettrait de faciliter le dépistage des femmes qui ne sont jamais dépistées ou qui ne sont pas dépistées selon le rythme recommandé et d'améliorer la couverture du dépistage. Le test HPV n'intervient pas en première intention chez les femmes de moins de 30 ans, puisque ces femmes, la prévalence de l'infection à HPV transitoires est élevée et il existe un risque de sur-diagnostic et de sur-traitement pouvant entraîner des complications obstétricales lors de grossesses ultérieures.

Actuellement, il n'y a pas de dépistage chez l'homme, l'infection d'HPV est détectée par la présence de verrues anogénitales qui est la conséquence la plus répandue d'une infection à HPV.

II. Traitements :

II.1. Cancer du col de l'utérus :

Le type de traitement dépend du stade du cancer au moment du diagnostic.

II.1.a. Chirurgie :

Différentes chirurgies peuvent être envisagées suivant les lésions observées :

- L'ablation chirurgicale partielle du col de l'utérus (conisation) utilisée pour les lésions précancéreuses.
- L'ablation de l'utérus (hystérectomie) pour les cancers localisés.
- L'ablation supplémentaire des tissus voisins et des ganglions lymphatiques (colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie) utilisée pour les tumeurs plus larges.

II.1.b. Radiothérapie

L'irradiation de la tumeur peut être faite soit par (42) :

- Application directe d'une source radioactive au contact de la tumeur (curiethérapie).
- Radiothérapie externe : rayons produits par une machine à l'extérieur du corps puis dirigés vers la zone à traiter.
- Une combinaison des deux.

II.1.c. Chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée à titre « adjuvant » c'est à dire après le traitement locale comme la chirurgie. Les médicaments anticancéreux administrés par voie intraveineuse durant la période d'irradiation visent à détruire les cellules cancéreuses qui ont migré dans d'autres parties de l'organisme.

Le choix de la meilleure thérapie dépend essentiellement de l'extension locale et régionale de la tumeur ainsi que d'autres facteurs propres à l'individu (histoire médicale, état général) (43).

Le plus souvent, la chimiothérapie repose sur l'administration concomitante de cisplatine associé au fluoro-uracile.

II.2. Condylomes :

Les condylomes ou « crête de coq » sont des lésions cutanées en relief retrouvés au niveau anal, génital ou buccal. Ces lésions sont gênantes au niveau du confort et de l'esthétique et peuvent dégénérer pour les souches à risque vers un cancer. Les condylomes favorisent également le risque de contamination des partenaires, il est donc important de les éliminer.

Plusieurs moyens thérapeutiques peuvent être utilisés notamment (44) :

- Traitements médicamenteux :
 - Podophylline : topique local utilisé en cas de petits nombres de lésions extracanalaires anales.
 - Imiquimod : immunomodulateur local en cas de lésions diffuses.
- Traitements par destruction physique :
 - Utilisation d'azote liquide pour les lésions extra-canalaires anales peu nombreuses et peu volumineuses.
 - Electrocoagulation au bistouri électrique sous anesthésie.
 - Destruction par vaporisation laser sous anesthésie.

Les suites de ces moyens thérapeutiques sont souvent douloureux et peuvent laisser des cicatrices. De plus, le risque de récurrence est élevée, de l'ordre de 30% après une première intervention. Un suivi régulier est nécessaire pour obtenir une disparition complète des lésions.

Au vu des traitements compliqués et lourds suite aux infections par HPV, la vaccination reste un moyen majeur de prévention.

Chapitre IV : Couverture vaccinale et axes d'améliorations

I. Etat des lieux en France.

I.1. Couverture vaccinale

Selon une étude établie par santé publique France en 2018 (45), la couverture vaccinale est de **29,4% pour une dose** à 15 ans et de **23,7% pour le schéma complet** à 16 ans.

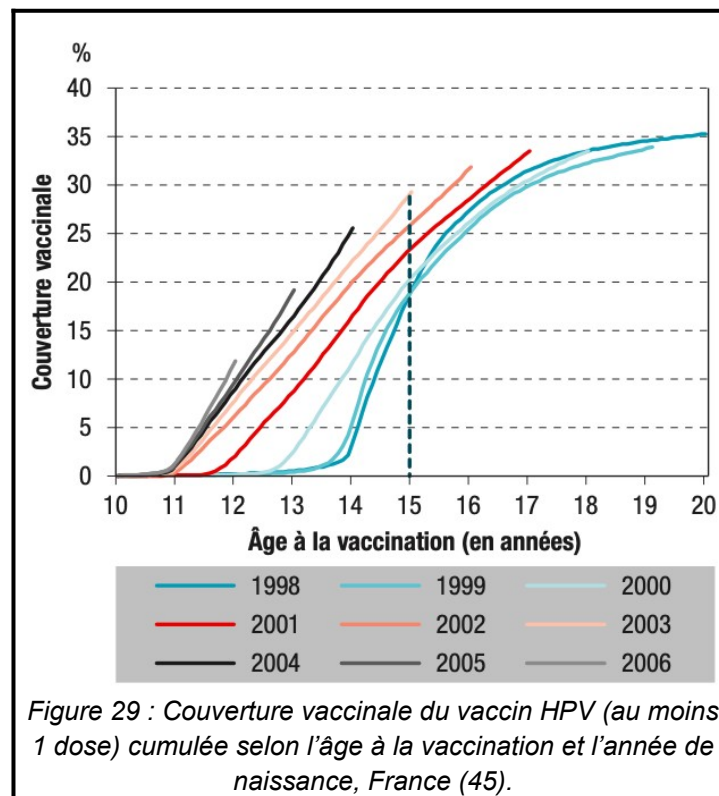
Comme le montre la *figure 28*, entre 2008 et 2010, la couverture vaccinale pour au moins une dose à l'âge de 15 ans a augmenté de 17,8% à 29,1%. Puis a fortement diminué pour atteindre 19,4% en 2014. Cette diminution peut être attribuée aux différentes controverses médiatisées autour des vaccins anti-HPV. La couverture vaccinale a progressé jusqu'en 2018, depuis l'abaissement de l'âge de la vaccination, pour atteindre 29,4%, comparable au pourcentage de 2010.

Année de naissance	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
n*	419 021	414 432	418 843	415 561	408 345	409 566	407 927	421 011	414 723	408 183	406 194
Année de mesure	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Couverture 1 dose à 15 ans	17,8	28,8	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4
Année de mesure	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Couverture « Schéma complet »** à 16 ans	18,6	23,3	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	–
Année de mesure	2013	2014	2015	2016	2017	2018					
Couverture « Schéma complet » à 20 ans	31,9	33,3	33,0	29,8	24,9	22,8	–	–	–	–	–

Figure 28 : Couverture vaccinale (%) du vaccin HPV chez les jeunes filles pour au moins une dose à 15 ans et pour le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018.

A 20 ans, la couverture vaccinale selon un schéma complet se situait aux alentours de 33% en 2014-2015. Elle a ensuite baissé pour atteindre 22,8% de couverture vaccinale selon un schéma complet en 2018.

La *figure 29* montre que, conformément à l'évolution des recommandations du calendrier vaccinal en 2013, les jeunes filles se font vacciner de plus en plus tôt. En effet, on peut voir que pour la cohorte de 1998, la vaccination débutait aux alentours de 14 ans alors que pour la cohorte de 2002, elle débutait à environ 11 ans.

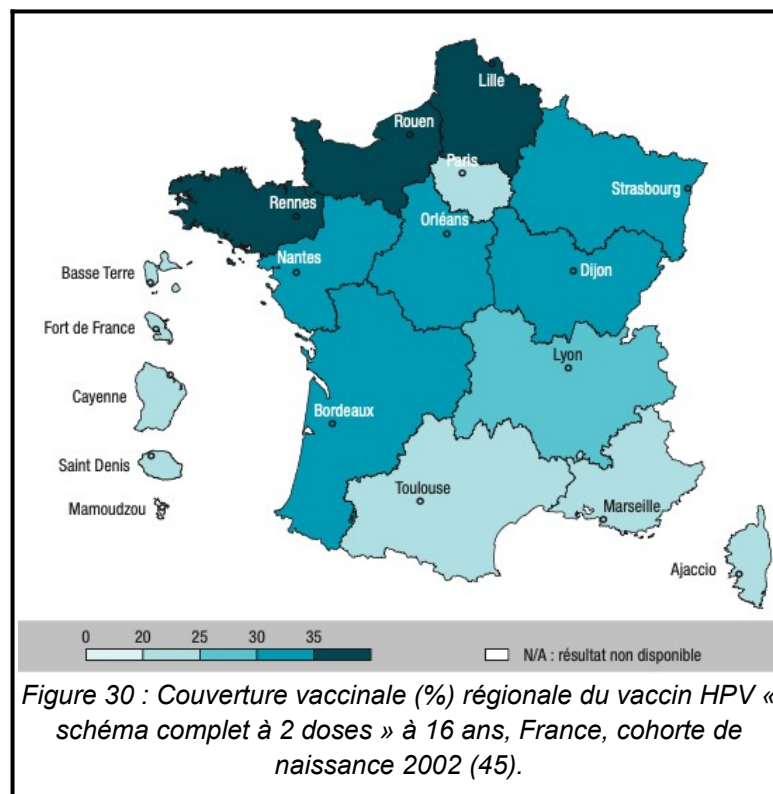


I.2. Disparité régionale :

Comme le montre la *figure 30*, en moyenne, la couverture vaccinale des jeunes filles à 16 ans pour le schéma complet était plus faible dans les départements du sud comparé aux départements du nord, moins de 20 % dans les départements du sud contre plus de 35 % dans les départements du nord.

Ces analyses départementales montrent clairement un gradient Nord-Sud. Cette différence peut être mise en relation avec des différences dans l'adhésion aux vaccinations, plus faible dans les régions du Sud de la France.

La couverture vaccinale était particulièrement faible dans les départements d'outre mer. C'est pourquoi, la couverture vaccinale semble liée aux caractéristiques socio-démographiques des filles ou de leur environnement de vie.



I.3. Conclusion

Malgré une tendance à la hausse en 2018, la couverture vaccinale anti-HPV reste très insuffisante en France. L'abaissement de l'âge de la vaccination anti-HPV en 2013 a permis d'augmenter le pourcentage de personnes vaccinées. En effet, cet abaissement de l'âge de la vaccination avait pour but d'élargir les opportunités d'initiation de la vaccination chez les adolescentes en permettant une co-administration avec le rappel du vaccin DTPCoqueluche à 11-13 ans.

L'engagement de l'État envers la vaccination, marqué par la loi sur l'extension des obligations vaccinales, et le renforcement de la communication sur la vaccination depuis mai 2017 ont peut être également aussi contribué à l'augmentation récente de la couverture vaccinale anti-HPV. En effet, on observe une progression de 3,2 points entre 2017 et 2018 pour l'administration de la première dose à 15 ans.

En dépit de cette amélioration récente, la couverture vaccinale en France reste nettement inférieure à celle observée dans d'autres pays Européens. Pour rappel, l'objectif du plan cancer de 2014, était d'atteindre une couverture vaccinale de 60 %.

II. Couverture vaccinale en Europe

Une enquête transversale a été menée en Europe de 2010 à 2017 sur l'état de la vaccination dans les pays Européens. Les programmes nationaux de vaccination ciblaient les filles de 9 à 15 ans dans 30 pays et les garçons par tranche d'âge dans 11 pays (46). Les données de cette enquête exposées ci après, sont résumés dans un tableau en *annexe 3*.

Chez les filles, les paramètres de vaccination contre le HPV ont été obtenus dans 25 pays (*Annexe 1*) :

- ➔ Couverture vaccinale supérieure à 71% (élevée) dans 10 pays : Flandre (Belgique), Finlande, Hongrie, Islande, Malte, Norvège, Portugal, Espagne, Suède et Royaume-Uni (*Pays en bleu foncé sur l'annexe 1*).
- ➔ Couverture vaccinale de 51% à 70% (modérée) dans 7 pays : République Tchèque, Danemark, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et Suisse.
- ➔ Couverture vaccinale de 31% à 50% dans 4 pays (faible) : Wallonie (Belgique), Allemagne, Lettonie et Slovénie.
- ➔ Couverture vaccinale inférieure à 30% (très faible) dans 4 pays : Bulgarie, France, Grèce et Pologne (*Pays en bleu ciel sur l'annexe 1*).

II.1. Disparité entre pays

II.1.a. Mise en place de la vaccination

La vaccination anti-HPV est recommandée dans le programme national de vaccination dans 31 pays sur les 32 considérées. Les premiers pays qui ont mis en œuvre la vaccination anti-HPV en 2007 sont la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni. Le dernier est l'Estonie, qui a commencé la vaccination contre le HPV en 2018. L'*Annexe 2* expose la date de mise en place de la vaccination dans chacun des pays précédemment cités ainsi que leur couverture vaccinale.

II.1.b. Age de la vaccination

L'âge cible de vaccination chez les femmes varie de 9 à 15 ans entre les 32 pays. Tous les pays à couverture vaccinale élevée fixent l'âge cible entre 10 et 13 ans, tandis que tous les pays à couverture vaccinale très faible le fixent entre 11 et 15 ans (*cf annexe 3*).

Dix pays, notamment la République tchèque, l'Italie, la Suisse ou encore la Pologne, ont recommandé une **vaccination non sexiste**, c'est-à-dire la vaccination chez tous les hommes et les femmes avec un âge cible allant de 9 à 26 ans.

II.1.c. Types de vaccins et prix

Trois vaccins anti-HPV ont été autorisés en Europe : Gardasil® aussi appelé Silgard®, Cervarix®, et Gardasil-9®. Dans la plupart des pays, deux des trois vaccins ont été commercialisés.

La vaccination a été délivrée gratuitement pour la population cible dans 28 pays sur les 32 considérés.

En revanche, dans 3 pays à très faible couverture vaccinale, des frais ont été observés par les patients :

- En France : 35% du prix du vaccin est pris en charge par la mutuelle mais toute la population n'a pas forcément souscrit une mutuelle.
- En Pologne : le vaccin anti-HPV est entièrement à la charge des patients. En effet, seuls les vaccins obligatoires sont gratuits.
- En Grèce : depuis 2016, les vaccins sont délivrés gratuitement grâce à l'accès universel aux soins de santé. Avant 2016, la politique mise en œuvre comprenait l'accès gratuit aux vaccins anti-HPV uniquement pour les filles dont les parents étaient employés, et donc couvertes par un régime d'assurance maladie.

II.1.d. Aspect réglementaire

Le consentement des parents avant la vaccination est nécessaire pour 27 pays sur 31 considérés (le consentement parental n'a pas été signalé au moment de l'enquête pour la Roumanie) :

- Dans 23 de ces pays, il était obligatoire pour les jeunes filles de moins de 18 ans.
- Dans 4 de ces pays, il était obligatoire pour les jeunes filles de moins de 16 ans.
- Ce consentement parental doit être écrit dans 16 pays.

Concernant les 4 pays où le consentement parental n'était pas obligatoire, on retrouve un pays avec une couverture vaccinale élevée, le Royaume-Uni, ainsi que trois pays avec des couvertures vaccinales modérées : la république Tchèque, le Luxembourg et les Pays-Bas.

II.1.e. Mise en œuvre pratique de la vaccination

Deux types de programmes de vaccination peuvent être distingués :

- Les programmes de **vaccination structurés** où les groupes cibles se voient systématiquement proposer une vaccination, par exemple, par le biais de l'école.
- Les programmes de **vaccination opportunistes** où la vaccination est principalement proposée individuellement au groupe cible, à la discrétion du médecin généraliste, à travers des visites motivées par divers motifs, autre que la vaccination.

Le programme de vaccination structuré est retrouvée dans les 10 pays à couverture vaccinale élevée ainsi que dans 6 pays sur 7 à couverture vaccinale modérée.

Concernant les pays à faible couverture vaccinale, trois d'entre eux (Wallonie, Lettonie et Slovénie) avaient mis en œuvre un programme de vaccination structuré.

Dans les pays à très faible couverture vaccinale, à l'exception de la Bulgarie et l'Allemagne (couverture vaccinale modérée), le programme de vaccination est opportuniste, le plus souvent dépendante du médecin généraliste.

Dans les régions où la vaccination anti-HPV fait partie d'un programme structuré, la prescription (le cas échéant), la distribution et l'administration du vaccin ont eu lieu principalement au même endroit et au même moment.

En revanche, dans tous les pays où la vaccination anti-HPV est opportuniste, à l'exception de l'Allemagne, la prescription, la délivrance et l'administration ont eu lieu à différents endroits et à différents moments.

Par exemple, en France et en Grèce, la prise d'un rendez-vous avec un médecin est nécessaire pour avoir une prescription du vaccin anti-HPV afin d'obtenir le vaccin dans une pharmacie, et ensuite, il faut prendre un autre rendez-vous avec le médecin pour l'administration du vaccin.

II.1.f. Prescription médicale

Une prescription médicale est obligatoire pour la délivrance du vaccin anti-HPV dans 19 pays sur 32.

La prescription est moins fréquemment obligatoire dans les pays à couverture vaccinale élevée (4 sur les 10 pays), que dans les pays à couverture vaccinale très faible où là, elle l'est pour tous les pays.

II.1.g. Paramètres de vaccination

Les régions où le taux de couverture vaccinale est élevé ont mis en œuvre la vaccination anti-HPV en dispensant et en administrant le vaccin à l'école ou dans les centres de santé publique. En effet, la vaccination scolaire a été proposée dans huit pays à couverture vaccinale élevée.

En revanche, la vaccination a été administrée dans des cabinets privés ou des cliniques publiques de santé dans les quatre pays qui recensent une couverture vaccinale très faible.

II.1.h. Distribution du vaccin

Dans les pays à couverture vaccinale élevée, les vaccins anti-HPV sont plus souvent systématiquement dispensés à l'endroit où ils sont administrés. En effet, pour 9 des 10 pays, le vaccin est dispensé au même endroit que la vaccination.

II.1.i. Invitations et rappels

Des invitations et des rappels pour la dose de vaccin anti-HPV sont utilisés dans tous les pays avec une couverture vaccinale élevée et dans 5 pays sur 7 avec une couverture vaccinale modérée.

Dans 2 des pays sur 4 à couverture vaccinale faible et tous les pays à couverture vaccinale très faible, aucune invitation ou rappel n'est utilisé.

Différents types de rappels sont utilisés : par exemple, un appel téléphonique systématique des centres de santé publique avant la date d'échéance de la vaccination (Italie) ou une lettre aux filles non vaccinées (Portugal et Pays-Bas).

II.1.j. Conclusion

Cette étude menée en Europe nous montre que dans les pays où la couverture vaccinale est élevée, différentes mesures sont mises en œuvre. Ci dessous, le *tableau 15* récapitule les mesures qui peuvent contribuer à une meilleure couverture vaccinale dans les pays Européens, comparées aux mesures observées aujourd'hui en France.

Tableau 15 : Comparaison des mesures vaccinales en France avec celles des pays à couverture vaccinale élevée.

Mesures mises en œuvre dans les pays à couverture vaccinale élevée	Mise en place en France OUI / NON	Etat des lieux en France en 2020.
Age vaccinal entre 10 et 13 ans.	OUI	La vaccination en France est recommandée pour les jeunes filles entre 9 et 14 ans.
La gratuité du vaccin.	NON	Il est pris en charge à 35% par la mutuelle or toute la population ne possède pas de mutuelle.
Pas de consentement obligatoire des parents.	NON	Il est nécessaire d'avoir un consentement oral des parents pour les mineures.
Un programme de vaccination structuré où la vaccination est proposée systématiquement à la population cible.	NON	La vaccination anti-HPV est le plus souvent proposée par le médecin généraliste et dépend donc de son adhésion à cette vaccination.
Une prescription médicale facultative.	NON	Il est nécessaire d'avoir une ordonnance pour pouvoir se faire délivrer un vaccin anti-HPV.
Les vaccins dispensés et administrés au même endroit.	NON	Il est nécessaire d'avoir une première consultation médicale pour avoir l'ordonnance, de se rendre dans une pharmacie afin d'obtenir le vaccin et enfin reprendre un rendez-vous chez le médecin pour l'administration du vaccin.
Des invitations ou rappels par des appels téléphoniques ou lettres.	NON	En France, ni la pharmacie, ni les médecins généralistes ne rappellent la prochaine vaccination à leurs patients.

III. Expérimentation pour l'amélioration de la couverture vaccinale.

En avril 2019, les régions Grand Est et Guyane ont été choisies par le Ministère de la santé pour mener une expérimentation visant à améliorer les pratiques des professionnels et des établissements de santé. Cette expérimentation se déroule sur une durée de 3 ans, et vise à améliorer la couverture vaccinale des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans.

Cette expérimentation met en place la formation des professionnels habilités à vacciner ainsi que des campagnes de vaccination.

Outre les formations aux professionnels, il y a également, la mise en place de diverses stratégies destinées jeunes filles comme :

- le rattrapage vaccinal en **milieu scolaire**,
- l'envoi d'un **courrier** aux parents des jeunes filles.

Comme l'expérimentation vient seulement d'être mise en place, il n'y a pas encore de données.

IV. Frein à la vaccination

IV.1. Influence de la perception de la maladie et du vaccin sur le statut vaccinal

Une étude a été menée en 2016 par Santé publique France dans laquelle 960 jeunes femmes de 15 à 25 ans et 1 491 parents de filles de 11 à 19 ans ont été interrogés sur la perception de la maladie et de son vaccin (47).

IV.1.a. Résultats de l'étude

Les résultats ont montré que :

- 83,6% des parents et 85,9% des jeunes filles interrogés ont déjà entendu parler de la vaccination anti-HPV. Cette proportion est plus élevée chez les personnes ayant plus de diplômes et des revenus plus importants.
- 92,8% des parents et 95% des jeunes femmes ayant entendu parler du vaccin anti-HPV considèrent l'infection HPV comme grave.
- 69,4% des parents et 76,2% des jeunes femmes croient à l'efficacité du vaccin.
- 54% des parents et des jeunes femmes considèrent que le vaccin anti-HPV peut provoquer des effets indésirables graves.

Déclarer que le vaccin est efficace est corrélé au fait de s'être fait vacciner pour les jeunes filles ou d'avoir vacciné au moins une de leurs filles pour les parents. Alors que considérer que le vaccin peut provoquer des effets indésirables graves était associé à une probabilité plus faible d'être vacciné chez les jeunes femmes ou de vacciner au moins une de leurs filles chez les parents.

Sur les jeunes femmes interrogées, 39,3% déclarent s'être fait vacciner.

Chez les parents :

- 23,5% déclarent que toutes les filles de leur foyer sont vaccinées,
- 1,3% d'entre eux déclarent que certaines le sont,
- **71,9% déclarent qu'aucune ne l'est.**

IV.1.b. Circonstance de non vaccination

Parmi les jeunes femmes non vaccinées et ayant eu connaissance de la vaccination :

- 48,4% déclarent que le médecin ne leur a pas proposé le vaccin,

- 32% l'ont refusé,
- 13,3% ne se sont pas faites vacciner par négligence.

Chez les parents qui n'ont pas fait vacciner leur fille, on retrouve les mêmes ordres de pourcentages avec :

- 63% : le médecin ne leur a pas proposé le vaccin
- 18,6% : ils ont refusé
- 9,6% : pas de vaccination par négligence.

IV.1.c. Conclusion

Cette étude menée par Santé Publique France révèle tout d'abord qu'environ 15% de la population n'a jamais entendu parler du vaccin (pourcentage plus élevé chez les moins diplômés et les plus faibles revenus). Il serait donc intéressant d'apporter une attention particulière quant à l'information sur la vaccination anti-HPV aux catégories socioprofessionnelles défavorisées.

La perception sur les maladies n'est pas toujours correcte, en effet, la majorité considère cette infection comme fréquente et grave. Elle est effectivement fréquente mais rares sont celles qui sont graves.

Cette étude révèle que la population considère le vaccin efficace mais qu'il serait porteur d'effets secondaires graves. Si de nombreuses études prouvent bien l'efficacité du vaccin, elles montrent aussi son absence d'effets indésirables graves (48).

La vaccination anti-HPV n'a pas été proposée à près de la moitié des jeunes femmes et à trois parents sur cinq. Ce résultat interroge sur l'information et l'adhésion des médecins à cette vaccination.

IV.2. Attitude des médecins généralistes

Une étude de 2015 effectuée par le DREES (49) montre que la quasi-totalité des médecins interrogés dans le cadre du panel de médecins généralistes de ville sont favorables à la vaccination en général.

Cependant, 30% d'entre eux préfèrent se fier à leur propre jugement. Au total, près d'un quart d'entre eux émet des doutes à l'égard des risques et de l'utilité de certains vaccins.

Cette étude montre que près de 30% des médecins généralistes ne propose jamais ou rarement la vaccination anti-HPV pour les jeunes filles de 11 à 14 ans.

Concernant le vaccin anti-HPV, 59% des médecins participants a déclaré que les connaissances manquent sur les risques de ce vaccin et 23% a exprimé des doutes quant à son efficacité.

Par ailleurs, un quart d'entre eux considère que la présence d'un parent complique la consultation. Et environ 11% d'entre eux sont réticents au fait d'aborder le thème de la sexualité avec les jeunes patientes (49).

Ces freins identifiés favorisent le fait que la couverture vaccinale soit actuellement basse.

IV.3. Controverse en France

Depuis la mise sur le marché du premier vaccin Gardasil®, les avis divergent sur les bénéfices et les risques de ce vaccin.

Une controverse sur le lien supposé entre maladie auto-immune et la vaccination anti-HPV est née en 2013, après le dépôt de plaintes pénales de plusieurs jeunes femmes atteintes de diverses pathologies, survenues après une injection de vaccin anti-HPV : scléroses en plaques, lupus, encéphalomyélites aiguës disséminées, myofasciites à macrophages...

Le Parquet du pôle de santé du Tribunal de grande instance de Paris a classé l'enquête sans suite en novembre 2015, considérant qu'il n'y avait pas de lien de causalité direct entre le vaccin Gardasil® et les maladies auto-immunes que présentaient les plaignantes.

Cet avis s'est appuyé notamment sur les résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV réalisée par l'ANSM et l'Assurance maladie à partir de l'analyse des bases de données médico-administratives françaises (50).

IV.3.a. Position de l'ANSM

Comme dit précédemment, une étude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque d'affection auto-immune post-vaccinale a été menée en 2015 par l'ANSM. Environ 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 et 16 ans ont été suivies pendant en moyenne 33 mois. L'étude a porté sur la comparaison entre la fréquence de survenue de maladie auto-immune entre les jeunes filles vaccinées (840 000) et celles ne l'étant pas (1,4 million).

Cette étude a conclu à l'absence d'augmentation du risque de maladie auto-immune parmi les jeunes filles vaccinées contre les infections à HPV, à l'exception du syndrome de Guillain-Barré. L'étude estime un sur-risque de développer un syndrome de Guillain-Barré de l'ordre de 1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 jeunes filles vaccinées (51).

IV.3.b. Position de l'OMS

Le comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins de l'OMS n'a pas trouvé de nouvelles études confortant les résultats de l'étude française relatifs au syndrome de Guillain-Barré (SGB). Plusieurs études ont été menées notamment au Royaume Uni parmi une population à laquelle 10,4 millions de doses avaient été administrées, et aux Etats-Unis suite à l'administration de 60 millions de doses.

Aucune association entre le vaccin anti-HPV et le syndrome de Guillain-Barré n'a été mise en évidence. Les études britanniques et américaines ont conclu, sur la base de leur données respectives, qu'un risque supérieur à 1 cas par million de doses pouvait être exclu (52).

Conclusion

L'infection par des papillomavirus est une IST fréquente et très contagieuse, environ 70% des hommes et des femmes sexuellement actifs rencontreront un papillomavirus au cours de leur vie. Dans 90% des cas, le virus est éliminé par l'organisme mais dans 10% des cas, l'infection peut évoluer vers des lésions précancéreuses voir des cancers.

Les HPV à bas risque cancérigène sont responsables du développement de verrues génitales ou condylomes tandis que les HPV à haut risque cancérigène peuvent provoquer à terme le développement de différents types de cancers : col de l'utérus, vagin, vulve, anus, pénis.

La meilleure protection face à cette IST reste la vaccination, elle est recommandée chez toutes les jeunes filles avant leurs premiers rapports sexuels. Depuis le 1^{er} janvier 2021, elle est recommandée aux jeunes hommes, tout d'abord pour permettre une immunité collective mais aussi pour protéger les hommes, également touchés par les lésions non cancéreuses et les cancers (pénis, anus, gorge).

L'efficacité des vaccins anti-HPV a été prouvée dans différentes études, malgré cela, la protection n'est pas de 100% et ne protège pas contre tous les types d'HPV. Il est donc important de maintenir un dépistage pour le cancer du col de l'utérus (frottis cervical) en plus de la vaccination.

Actuellement, la couverture vaccinale en France est faible, de l'ordre de 24%. Différents moyens pourraient être mis en œuvre pour l'améliorer, comme par exemple, faciliter l'accès au vaccin en passant par le biais du pharmacien, améliorer les connaissances des papillomavirus et de la vaccination à la population, promouvoir la vaccination anti-HPV aux médecins généralistes.

Le pharmacien est un professionnel de santé présent sur le territoire et accessible pour la population, il a un rôle majeur pour contribuer à augmenter la couverture vaccinale. Depuis le 1^{er} mars 2019, la vaccination fait partie des missions pouvant être exercées par les pharmaciens d'officine. Pour le moment, les pharmaciens sont autorisés à vacciner uniquement contre la grippe saisonnière et la Covid-19 et seulement les adultes ciblés par les recommandations vaccinales en vigueur (53).

L'Ordre national des pharmaciens est favorable à ce que, prochainement, le pharmacien puisse vacciner les adultes, sous certaines conditions et pour certains vaccins, comme c'est déjà le cas dans de nombreux pays (54).

Bibliographie

1. MSD Vaccins. La vaccination papillomavirus [Internet]. Décembre 2019 [cité 29 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.papillomavirus.fr/la-vaccination-papillomavirus/>
2. Haute Autorité de Santé. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
3. Beaudin S, Naspetti M, Montixi C. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances Dossier scientifique à destination des enseignants [Internet]. 2015 [cité 29 janvier 2020]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemies-et-agents-infectieux/hpv/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
4. Cisse ML, Dantec C-HL, Diop UCA. Cancer du col utérin. Université Cheikh Anta Diop.
5. Masson E. Classification des papillomavirus (HPV) [Internet]. Octobre 2008 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/185830/figures/classification-des-papillomavirus-lhpvr>
6. Baseman JG, Koutsky LA *et al.* The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. mars 2005;32:16-24.
7. Antonishyn N. The utility of hpv typing and relative quantification of HPV-16 transcripts for monitoring HPV vaccine efficacy and improving colposcopy triage of women with abnormal cervical cytology. University of Regina. 1 novembre 2007.
8. Lefevre C, Apaire-Marchais V. Stratégie de prévention du cancer du col utérin. Actual Pharm. 1 sept 2019;58(588):33-7.
9. Beaudin S, Naspetti M, Montixi C. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances Dossier scientifique à destination des enseignants [Internet]. 2015 [cité 29 janvier 2020]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemies-et-agents-infectieux/hpv/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
10. The Cell Cycle, Apoptosis, Cancer and Chemo drug overview. LiveJournal [Internet]. 2010 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur : <https://liveonearth.livejournal.com/612978.html>
11. Daud II, Scott ME *et al.* Association between Toll-like Receptors expression and Human Papillomavirus Type 16 Persistence. Int J Cancer. 15 févr 2011;128(4):879-86.
12. Hasan UA, Bates E *et al.* TLR9 Expression and Function Is Abolished by the Cervical Cancer-Associated Human Papillomavirus Type 16. J Immunol. 1 mars 2007;178(5):3186-97.
13. Huang S-M, McCance DJ *et al.* Down regulation of the interleukin-8 promoter by human papillomavirus type 16 E6 and E7 through effects on CREB binding protein/p300 and P/CAF. J Virol. sept 2002;76(17):8710-21.
14. Cho YS, Kang JW *et al.* Down modulation of IL-18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18. FEBS Lett. 20 juill 2001;501(2-3):139-45.

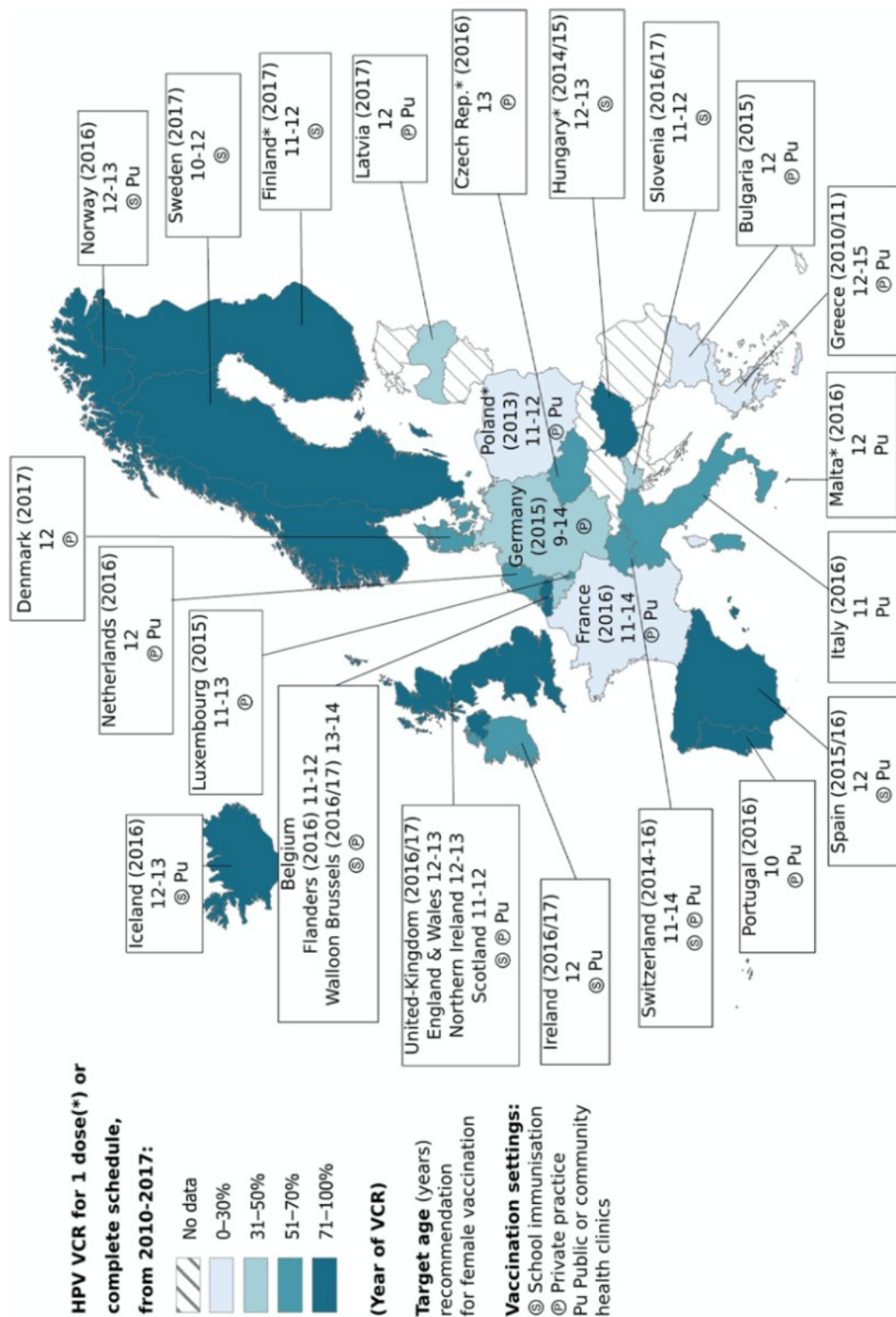
15. D. Riethmuller, E. Seilles *et al.* Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus. [Internet]. Mars 2008 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/114104>
16. Glick SN, Feng Q, Popov V, Koutsky LA, Golden MR. High rates of incident and prevalent anal human papillomavirus infection among young men who have sex with men. *J Infect Dis.* 1 févr 2014;209(3):369-76.
17. Ameli. Cancer du col de l'utérus [Internet]. 2019 [cité 29 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/pathologies/cancers/cancer-col-uterus>
18. Hamers FF, Woronoff AS, Réseau français des registres de cancers Francim. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(22-23):410-6.
19. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2019 p. 372 p.
20. Cancer du col de l'utérus [Internet]. 2020 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>
21. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-459. doi:10.1016/S1473-3099(07)70158-5
22. Forman DD, Lambert C. Section Données du Cancer (CIN).2010/2011. :15.
23. Louie K, Didelot M-N, Damay A, Nagot N, Mayaud P, Segondy M. Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : aspects épidémiologiques. *Rev Francoph Lab.* 1 oct 2008;2008(405):27-34.
24. Winer R, Feng Q, Hughes J, O'Reilly S, Kiviat N, Koutsky L. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis.* 1 févr 2008;197:279-82
25. *World. Vaccine.* 1 nov 2007;25:C1-26.
26. Le cancer du col de l'utérus [Internet]. 13 janvier 2019 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/facteurs-de-risque/les-facteurs-environnementaux-new.html/>
27. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 31 août 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
28. Gault G. La vaccination contre les infections à papillomavirus humains. *Santé publique France.* 26 sept 2019.
29. VIDAL - GARDASIL susp inj en seringue préremplie [Internet]. 2020 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/gardasil-76438-formes_et_presentations.htm

30. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. 8 mai 2020 [cité 27 juin 2020]. Disponible sur : <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil>
31. MSD Vaccins. Lettre à l'attention des professionnel de santé. [Internet]. 21 février 2020. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/textes/lettre-Gardasil-dec20.pdf>
32. VIDAL - CERVARIX 20 µg/20 µg susp inj en seringue préremplie [Internet]. 2020 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/cervarix-82527-indications.htm>
33. VIDAL - GARDASIL 9 susp inj en seringue préremplie [Internet]. 2020 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/gardasil_9-157728.htm
34. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
35. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, *et al.* HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 30 sept 2020;383(14):1340-8.
36. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, *et al.* Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin.* sept 2011;7(9):958-65.
37. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* nov 2006;118(5):2135-45.
38. Haute Autorité de Santé. La HAS recommande de vacciner aussi les garçons contre les papillomavirus [Internet]. Octobre 2019 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus
39. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020 [Internet]. Mars 2020 [cité 22 août 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf
40. Hamers FF, Jezewski-Serra D. Couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus en France, 2012-2017. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(22-23):417-23.
41. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Juillet 2019.
42. Cancer du col de l'utérus - traitement [Internet]. Novembre 2016 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-col-de-lutrus/traitements>
43. Cancers du col de l'utérus : les traitements - Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. 7 novembre 2018 [cité 16 avril 2020]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-col-uterus/traitement-cancer>

44. Didelot JM. Prise en charge des condylomes anaux. Société nationale Française de gastro-entérologie. Janvier 2017.
45. Fonteneau L, Barret AS, Lévy-Bruhl D. Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France – 2008-2018. Bull Epidémiol Hebd. 2019;(22-23):424-30. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_3.html
46. Nguyen-Huu N-H, Thilly N, Derrough T, *et al.* Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. Vaccine. 5 févr 2020;38(6):1315-31.
47. Verrier F, Gautier A, Quelet S, Bonmarin I, et le groupe Baromètre de Santé publique France 2016. Infections à papillomavirus humain : influence des perceptions de la maladie et du vaccin sur le statut vaccinal. Bull Epidémiol Hebd. 2019;(22-23):450-6. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_6.html
48. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, *et al.* Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 6 janv 2015;313(1):54-61.
49. Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Avril 2015 [cité 19 avril 2020]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/vaccinations-attitudes-et-pratiques-des-medecins-generalistes>
50. Histoire d'une polémique : vaccination anti HPV et maladies auto-immunes [Internet]. 1 août 2018 [cité 19 avril 2020]. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Maladies-auto-immunes>
51. ANSM. Compte-rendu de la réunion du Comité technique de pharmacovigilance. 2015. [Internet]. 17 novembre 2015 [cité 19 avril 2020]. Disponible sur : https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/40edb2b33b215fedd9a2ba188cd484ef.pdf
52. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 14 juillet 2017, vol. 92, 28 (pp. 393-404).
53. Vaccination à l'officine. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 23 septembre 2020 [cité 27 avril 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine>
54. Haute Autorité de Santé. Extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination. Juillet 2018.

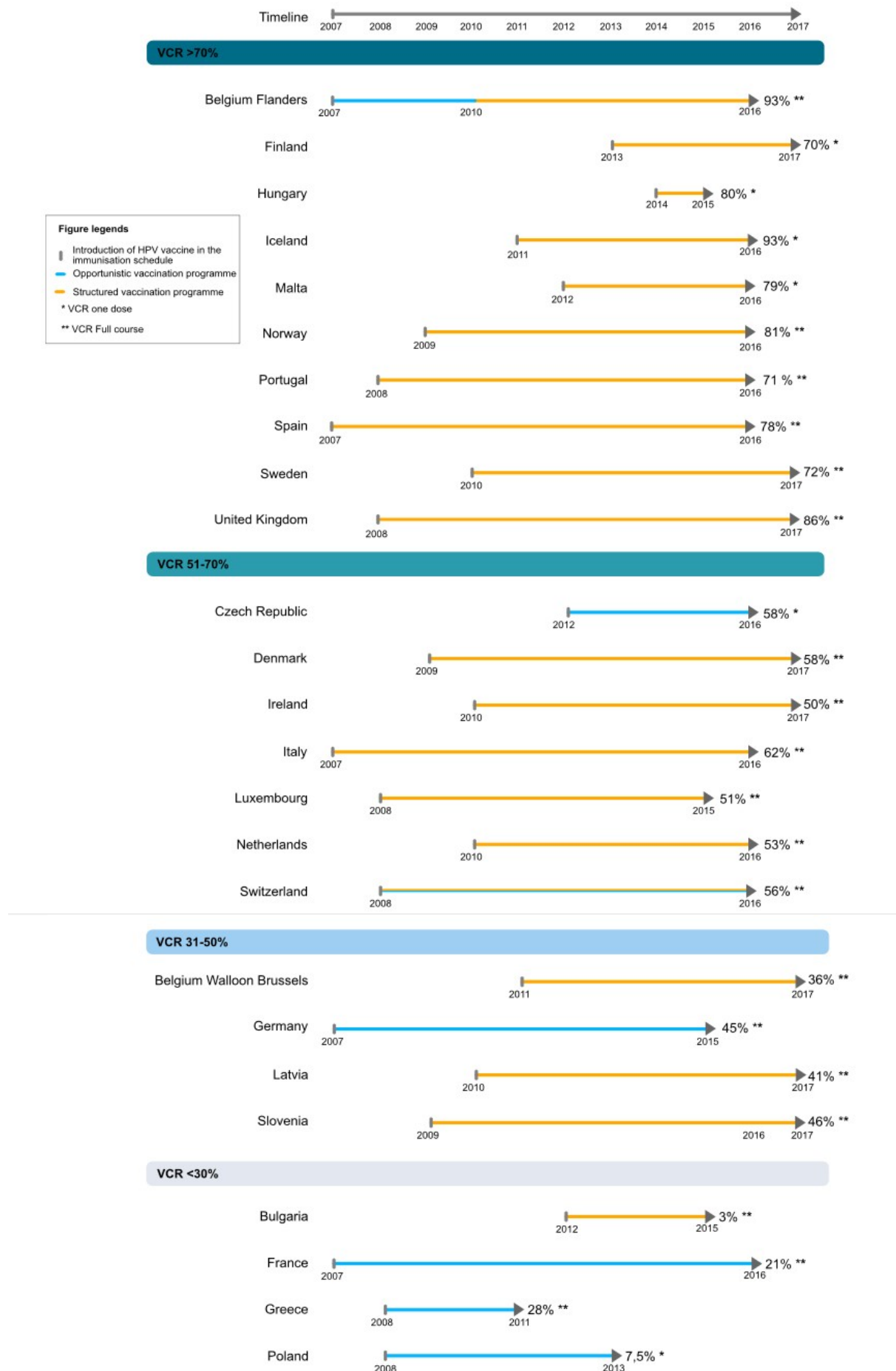
Annexes

Annexe 1 : Taux de couverture vaccinale contre le papillomavirus humain dans les groupes d'âge cibles chez les femmes et les lieux de vaccination dans les pays européens, 2010-2017 (45)



Annexe 2 : Date de mise en place de la vaccination anti-HPV et taux de couverture vaccinal dans les pays européens.(45)

Ligne verte : pas de donnée au moment de l'étude



Annexe 3 : partie 1 : Tableau récapitulatif des paramètres de vaccination sur une étude de 32 pays (45)

NR : Non renseigné au moment de l'étude

- : pas de donnée

	Couverture vaccinale	Date recommandation vaccination	Sexe ciblé F = Femme M = Homme	Age cible	Prix	Consente- ment parental	Vaccination structurée / Opportuniste	Prescription médicale	Invitation et rappels
Flandre (Belgique)	Elvée	2007	F	11 - 12	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Oui
Finlande	Elvée	2013	F	11 - 12	Gratuit	Oui	Structurée	Non	Oui
Hongrie	Elvée	2014	F	12 - 13	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Oui
Islande	Elvée	2011	F	12 - 13	Gratuit	Oui	Structurée	Non	Oui
Malte	Elvée	2012	F	12 - 13	Gratuit	Oui	Structurée	Non	Oui
Norvège	Elvée	2009	F	12 - 13	Gratuit	Oui	Structurée	Non	Oui
Portugal	Elvée	2008	F	10	Gratuit	Oui	Structurée	Non	Oui
Espagne	Elvée	2007	F	12	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Oui
Suède	Elvée	2010	F	10 - 12	Gratuit	Oui	Structurée		Oui
Royaume-Uni	Elvée	2008	F et H	10 - 13	Gratuit	Non	Structurée	Oui	Oui
République Tchèque	Modérée	2012	F et H	13	Gratuit	Non	Opportuniste	Oui	Non
Danemark	Modérée	2009	F	12	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Oui
Irlande	Modérée	2010	F et H	12	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Oui
Italie	Modérée	2007	F et H	11	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Oui
Luxembourg	Modérée	2008	F	11 - 13	Gratuit	Non	Structurée	Oui	Oui
Pays-Bas	Modérée	2010	F	12	Gratuit	Non	Structurée	Non	Oui
Suisse	Modérée	2008	F et H	11 - 14	Gratuit	Oui	-	Oui	NR
Wallonie (Belgique)	Faible	2011	F	13 - 14	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Oui

Annexe 3 : partie 2 : Tableau récapitulatif des paramètres de vaccination sur une étude de 32 pays (45)

NR : Non renseigné au moment de l'étude.

	Couverture vaccinale	Date recommandation vaccination	Sexe ciblé F = Femme M = Homme	Age cible	Prix	Consentement parental	Vaccination structurée / Opportuniste	Prescription médicale	Invitation et rappels
Allemagne	Faible	2007	F	9 - 14	Gratuit	Oui	Opportuniste	Oui	Non
Lettonie	Faible	2010	F	12	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	Non
Slovénie	Faible	2009	F	11 - 12	Gratuit	Oui	Structurée	Non	Oui
Bulgarie	Très faible	2012	F	12	Gratuit	Oui	Structurée	Oui	NR
France	Très faible	2007	F et H	11-14	Frais mutuelle	Oui	Opportuniste	Oui	Non
Grèce	Très faible	2008	F	12-15	Gratuit depuis 2016	Oui	Opportuniste	Oui	Non
Pologne	Très faible	2008	F et H	11-12	A charge du patient	Oui	Opportuniste	Oui	Non
Autriche	-	2014	F et H	9 - 12	Gratuit	Oui	-	Oui	Non
Croatie	-	2016	F et H	9 - 25	Gratuit	Oui	-	Non	-
Chypre	-	2007	F et H	12 - 13	Gratuit	Oui	-	Non	Oui
Estonie	-	2018	F	12	Gratuit	Oui	-	Oui	Oui
Lituanie	-	2016	F	11	Gratuit	Oui	-	Oui	Non
Roumanie	-	NR	NR	NR	Gratuit	NR	-	NR	Non
Slovaquie	-	2010	F	12	Remboursé partiellement	Oui	-	Oui	Non



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE 18/05/2021

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE 18/05/2021

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

PAPILLOMAVIRUS : CARACTÉRISTIQUES VIRALES ET PRÉVENTION

Résumé

Les papillomavirus (HPV) sont des virus très répandus qui touchent aussi bien les hommes que les femmes. L'infection par les papillomavirus est la première infection sexuellement transmissible virale dans le monde. Bien que la plupart des infections vont être éliminer naturellement par l'organisme, certaines infections persistent et sont responsables de pathologies variées, le plus souvent bénignes, verrues, condylomes, mais sont aussi la cause de cancer, notamment du col de l'utérus, du pénis ou en encore, de l'anus.

Face à cette infection, il existe un moyen de prévention, la vaccination, elle est recommandée chez toutes les personnes âgés de 11 à 15 ans et vise à offrir une protection contre les types de papillomavirus à haut risque oncogène les plus fréquemment impliqués dans les cancers, notamment HPV-16 et HPV-18.

Malgré l'efficacité prouvée des vaccins anti-HPV, la couverture vaccinale actuelle en France est faible, seulement 24% des femmes sont vaccinées avec un schéma complet de 3 doses. Cette couverture vaccinale est insuffisante comparé à d'autres pays Européens. Plusieurs actions pourraient être mises en place par le système de santé pour permettre une meilleure protection de la population comme faciliter l'accès du vaccin par le biais du pharmacien et améliorer les connaissances au sujet des papillomavirus auprès de la population générale et des professionnels de santé.

TITLE

PAPILLOMAVIRUS: VIRAL CHARACTERISTICS AND PREVENTION

Summary

Papillomaviruses (HPV) are very common viruses that affect both men and women. HPV infection is the first viral sexually transmitted viral infection in the world. Although most infections will be eliminated naturally by the body, some infections persist and are responsible for various pathologies, most often benign, warts, condylomas, but are also the cause of cancer, including cervix, penis or anus.

Faced with this infection, there is a means of prevention, vaccination, it is recommended for all people aged 11 to 15 years and aims to provide protection against the types of papillomavirus high risk oncogenic most frequently involved in cancers, including HPV-16 and HPV-18.

Despite the proven efficacy of HPV vaccines, current vaccination coverage in France is low, with only 24% of women vaccinated with a complete 3-dose schedule. This vaccination coverage is insufficient compared to other European countries. Several actions could be implemented by the health system to allow a better protection of the population such as facilitating access to the vaccine through the pharmacist and improving knowledge about HPV among the general population and health professionals.

Mots-clés

PAPILLOMAVIRUS, PRÉVENTION, VACCINATION, DÉPISTAGE, CANCER DU COL DE L'UTÉRUS