

■ Un germe et sa prévention

Les papillomavirus humains



S. HANTZ

Université de Limoges, INSERM, RESINFIT, U1092 ;
CHU, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, LIMOGES.

■ Découverte des HPV

Les lésions induites par des papillomavirus (HPV pour *human papillomavirus*) étaient déjà connues dans l'Antiquité, certaines descriptions par des médecins grecs et romains remontant à 500 ans avant J.-C. Leur origine infectieuse n'a pas échappé à ceux qui les ont décrites, mais elles ont été assimilées à des formes de syphilis ou de blennorrhagie. L'évidence de leur contagiosité a été décrite au cours du XIX^e siècle par J. F. Payne, médecin anglais, qui constata le développement de lésions verruqueuses sur ses doigts après avoir cureté les verrues de l'un de ses patients. Parallèlement, dès 1842, A. Rigoni-Stern, médecin italien de Vérone, mettait en évidence pour la première fois le rôle potentiel du comportement sexuel et du statut marital dans le développement du cancer du col après avoir observé que les patientes décédées d'un cancer du col de l'utérus étaient rarement vierges ou nonnes. Cependant, la responsabilité d'un agent infectieux dans la genèse de telles lésions était encore loin d'être évoquée.

Il va falloir attendre le début du XX^e siècle pour que la nature virale de l'agent responsable des lésions verruqueuses humaines soit évoquée. En effet, l'inoculation d'un filtrat acellulaire issu de lésions préalablement broyées permet la transmission de la maladie chez l'Homme. Dans les années 1950, les premières particules virales sont mises en évidence en microscopie électronique dans les lésions verruqueuses. Le virus n'étant pas cultivable *in vitro*, c'est l'essor de la biologie moléculaire à la fin du XX^e siècle qui permettra d'entreprendre une étude des propriétés des différents papillomavirus humains par l'intermédiaire du clonage des gènes viraux.

Progressivement, de nombreux travaux démontrent la pluralité des HPV et la spécificité de leur pouvoir pathogène. Dans les années 1970-1980, Harald zur Hausen objective le lien entre cancer du col et infection à papillomavirus humains, ce qui lui permet de recevoir le prix Nobel de médecine en 2008. Une classification des différents génotypes d'HPV a ensuite pu être établie en fonction du type de lésion et de son risque évolutif. Actuellement, la recherche de ces virus et leur typage doit ainsi conduire à une meilleure prévention du risque d'apparition de lésions cancéreuses, en parallèle du développement de stratégies vaccinales.

■ Caractéristiques virologiques

Les HPV sont de petits virus nus appartenant à la famille des *Papillomaviridae*, dont le génome est constitué d'un ADN circulaire bicaténaire d'environ 8 000 paires de bases. Il comporte peu de gènes répartis sur une région précoce E

(pour *Early*) codant les protéines non structurales E1, E2, E4, E5, E6 et E7 et une région tardive L (pour *Late*) codant les protéines de capsides L1 et L2. Les protéines E6 et E7 sont impliquées dans le potentiel oncogène des HPV. La protéine L1 a la capacité de s'autoassembler spontanément pour former des pseudoparticules virales (VLP, *virus-like particles*). Portant les épitopes majeurs neutralisants spécifiques de type, elle est utilisée pour la fabrication des vaccins.

Plus de 200 génotypes viraux ont été caractérisés, dont 120 infectent les épithéliums muqueux (ano-génital et oropharyngé) et cutanés de l'Homme, avec un tropisme plus ou moins marqué pour les muqueuses ou le revêtement cutané selon le génotype en cause [1]. Seuls certains génotypes possèdent des propriétés oncogéniques. La classification du Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) les regroupe selon leur potentiel oncogène [2] : haut risque (HPV-HR), potentiellement ou probablement haut risque (HPV-pHR) ou bas risque (HPV-BR). Parmi l'ensemble des génotypes, HPV 16 est le plus oncogène, impliqué dans la majorité des cas de cancers. On retrouve ensuite fréquemment les HPV 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Il est actuellement admis que les HPV seraient à l'origine d'environ 5 % de l'ensemble des cancers au niveau mondial chez l'homme et la femme : cancers ano-génitaux et des voies aérodigestives supérieures (VADS) [3].

■ Épidémiologie des infections à HPV

La transmission des HPV muqueux est principalement directe, notamment par

contacts sexuels directs lors de pénétration (génitale ou anale) ou lors de rapports orogénitaux, voire simplement lors de contacts intimes peau à peau. Lors des contacts sexuels, il ne faut pas négliger le risque de contamination par voie indirecte par l'intermédiaire des doigts ou d'objets contaminés (sextoys, sous-vêtements) en raison des capacités de persistance de ces virus dans l'environnement [4].

L'infection par les HPV survenant très précocement dès les premiers contacts sexuels, le pic de l'infection se situe avant 25 ans. Le risque de contracter une infection à HPV est plus important pour les hommes à partir d'une femme infectée que pour les femmes à partir d'un homme infecté. Les taux d'incidence des transmissions sont respectivement de 12,3 pour 1 000 personnes/mois pour les hommes *versus* 7,1 pour les femmes. Ces données sont liées au fait que les hommes développeraient rarement des anticorps après une infection naturelle à HPV et que ces anticorps ne confèreraient pas de protection efficace contre une infection ultérieure au même type.

Une transmission de la mère à l'enfant est également possible lors de l'accouchement par voie naturelle à partir de lésions génitales, notamment de condylomes. Le risque essentiel est le développement de papillomes laryngés chez l'enfant.

La prévalence mondiale des infections par HPV dans les frottis du col de l'utérus normaux est d'environ 12 %, avec une grande disparité géographique. Cette prévalence augmente avec la gravité des lésions du col pour atteindre 100 % dans les cancers du col. Il existe aussi une variation de prévalence en fonction de l'âge, qui est de l'ordre de 20 % chez les jeunes femmes de 18 à 25 ans et de moins de 10 % chez les femmes de plus de 65 ans.

La prévention des infections à HPV est très compliquée même lors de rapports

sexuels protégés, car le préservatif n'est qu'une mesure barrière imparfaite du fait de la localisation multifocale des HPV, de quantités de virus souvent très importantes au niveau des lésions et de leur transmission indirecte possible.

Histoire naturelle et poids de l'infection à HPV

Plus de 6 000 cancers sont dus aux HPV par an en France, soit 2 % de l'ensemble des cancers. L'infection par un HPV-HR est l'étape indispensable au développement des cancers HPV-induits. Cependant, seules les infections persistantes sont à l'origine du développement des lésions précancéreuses et des cancers [5]. La persistance est favorisée notamment par la présence d'un HPV de génotype 16, un âge plus élevé, l'existence d'une immunodépression ou d'une grossesse, la co-infection avec d'autres agents d'infections sexuellement transmissibles (Herpès simplex, Chlamydia, gonocoque) et le tabagisme (**fig. 1**).

Au niveau du col de l'utérus, les infections régressent spontanément dans plus de 90 % des cas à 3 ans chez les femmes de moins de 30 ans. La clairance

diminue avec l'âge pour être de l'ordre de 40 à 60 % chez la femme plus âgée. L'efficacité de la réponse immune est vraisemblablement à l'origine de cette différence. Les infections à HPV-HR peuvent conduire au développement de lésions intraépithéliales de bas grade (LSIL pour *low-grade squamous intraepithelial lesion*). Ces lésions de bas grade possèdent un fort potentiel de régression spontanée suite à la clairance virale, suivie d'une régression lésionnelle. En cas de persistance virale, la progression lésionnelle peut se poursuivre et conduire au développement de lésions de haut grade (HSIL pour *high-grade squamous intraepithelial lesion*), qui sont considérées comme des lésions précancéreuses. Elles présentent également un potentiel de régression, mais plus faible que pour les lésions de bas grade.

Le dernier stade évolutif est celui de cancer, épidermoïde ou adénocarcinome. Chaque année, 2 920 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués en France, à l'origine de 1 117 décès par an. Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme (570 000 nouveaux cas estimés en 2018), ce qui représente 7,5 % de tous les décès par cancer chez les femmes.

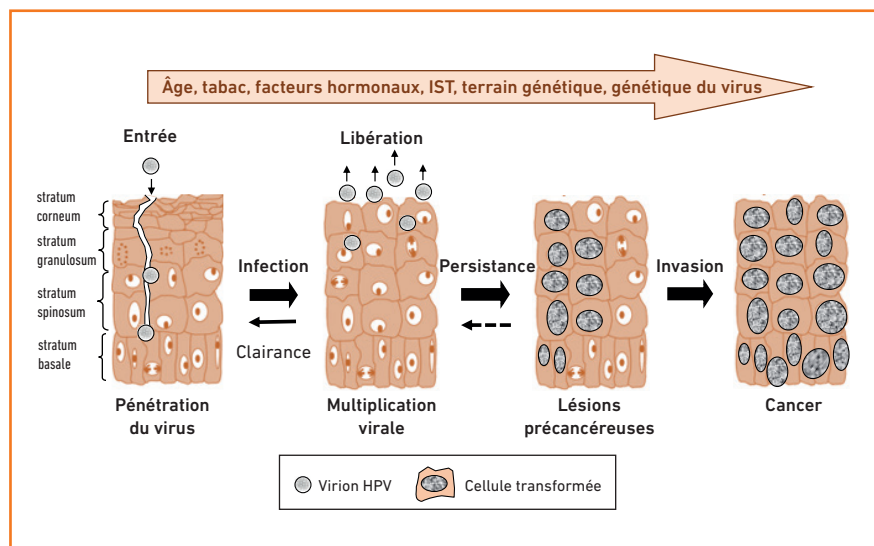


Fig. 1 : Physiopathologie du développement de cancer du col, de l'infection par un HPV-HR à la transformation tumorale.

Un germe et sa prévention

Le poids de l'infection à HPV-HR n'est pas limité au col de l'utérus. Suite à une infection par un HPV-HR au niveau de l'ensemble de la sphère ano-génitale, des lésions de haut grade et des cancers peuvent se développer. Au niveau de l'anus, le cancer du canal anal est retrouvé de façon plus fréquente chez les patients vivant avec le VIH au stade SIDA que dans la population générale. Les femmes sont plus fréquemment touchées que les hommes (ratio 3:1). L'infection par un HPV-HR (très majoritairement l'HPV 16) est à l'origine de 85 % des cancers dans cette localisation, représentant près de 1 500 cas par an. Les cancers de la vulve et du vagin (environ 190 cas par an en France) surviennent quant à eux à un âge plus avancé (> 70 ans). Au niveau de la vulve, l'implication d'un HPV-HR est évaluée à 20 %, tandis que 70 % des cancers du vagin sont dus à un HPV-HR (répartition des génotypes proche de celle retrouvée dans les cancers du col). Les cancers du pénis sont les moins fréquents (90 cas/an en France) et sont dus à un HPV-HR dans environ 30 % des cas [6].

Au niveau de la sphère ORL, les HPV sont impliqués dans le développement de près de 1 700 cancers des voies aéro-digestives supérieures en France par an, les hommes étant plus touchés que les femmes (75 vs 25 % des cas). Ces cancers liés aux HPV représentent environ 30 % de l'ensemble des cancers ORL. Le génotype 16 est largement prédominant dans ces lésions.

Parallèlement aux lésions précancéreuses et aux cancers, l'infection par des HPV-BR est à l'origine du développement de condylomes (près de 10 000 cas annuels en France tous sexes confondus). Parmi les HPV-BR, les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % de ces lésions. Bien que sans risque oncogène, ces infections à HPV-BR représentent un poids psychologique et économique important du fait d'une prise en charge difficile (traitements longs et douloureux) et d'un retentissement sur la qualité de vie. Au niveau des VADS, on peut retrouver des

papillomes laryngés, prédominant chez l'enfant, où leur caractère récurrent et leur possibilité de dissémination pose des problèmes. Ils peuvent être à l'origine de difficultés respiratoires lorsqu'ils obstruent le larynx.

Prévention primaire par la vaccination

1. Principe

Devant l'existence d'une réponse immunitaire naturelle post-infection permettant une clairance virale dans plus de 90 % des cas chez la femme jeune, la piste d'un vaccin a progressivement vu le jour. Les premiers travaux se sont orientés sur l'utilisation de VLP, issues de l'autoassemblage de la protéine de capside L1 produite en système de levures ou de baculovirus. Ces VLP possèdent les mêmes capacités antigéniques que les capsides virales avec une spécificité dépendante du génotype dont est issue la protéine L1 (fig. 2). Ainsi, une VLP composée à partir de la protéine L1 d'HPV 16 permettra d'induire la production d'anticorps anti-HPV 16. La protection conférée est donc spécifique du/des types introduits dans le vaccin. Ne comportant pas de séquence génomique, elles sont dénuées de tout risque infectieux ou oncogène. Suite à l'injection des VLP,

la réponse immune induit la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dans la circulation, qui vont transsuder à travers les muqueuses génitales pour neutraliser le virus à la surface des épithéliums.

Trois vaccins à base de VLP ont été développés, avec comme objectif commun de protéger au minimum contre les HPV 16 et 18 (tableau I). Le vaccin quadrivalent est dirigé contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11, avec une formulation à base de sels d'aluminium. Le vaccin bivalent est dirigé contre les HPV 16 et 18 uniquement et comporte un adjuvant original, le ASO4, qui permet d'induire une production d'anticorps plus importante avec de plus faibles doses d'antigènes comparé aux adjuvants classiques à base de sels d'aluminium. Cependant, ces 2 vaccins présentent le même niveau d'efficacité de protection vis-à-vis de l'apparition des lésions indépendamment de l'adjuvant utilisé. Ils ont maintenant plus de 10 ans de recul en termes d'utilisation, leur autorisation de mise sur le marché (AMM) datant de 2006 et 2007 respectivement. Plus récemment, un vaccin nonavalent a obtenu une AMM en 2015 pour étendre la protection vaccinale des sujets vaccinés. Cinq valences (31, 33, 45, 52, 58) ont été ajoutées au vaccin quadrivalent, permettant d'augmenter le taux théorique de

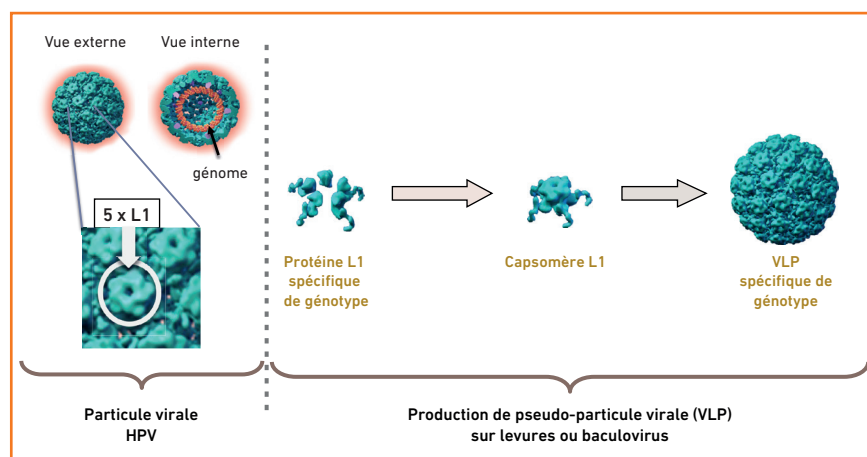


Fig. 2 : Production des pseudo-particules virales (VLP) contenues dans les vaccins contre les papillomavirus. Comparaison avec la structure d'une particule virale infectieuse.

	Vaccin bivalent	Vaccin quadrivalent	Vaccin nonavalent
Antigènes	VLP HPV 16, 18	VLP HPV 6, 11, 16, 18	VLP HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Système d'expression	Baculovirus	Levure	Levure
Adjuvant (µg)	AS04 : MPL (50) ; hydroxyde d'aluminium (500)	AAHS (225)	AAHS (500)
Recommandations (doses)	Filles : 11-14 ans (2) Filles : 15-19 ans (3)	Filles-garçons : 11-13 ans (2) Filles-garçons : 14-19 ans (3) HSH jusqu'à 26 ans (3)	Filles-garçons : 11-14 ans (2) Filles-garçons : 15-19 ans (3) HSH jusqu'à 26 ans (3)
Particularités	Non recommandé chez les hommes	Arrêt de commercialisation en décembre 2020	Avis favorable HAS 2017

Tableau I : Caractéristiques des vaccins HPV. HAS : Haute Autorité de santé ; HSH : homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; MPL : monophosphoryl lipide A ; VLP : virus-like particle.

Cancer	Fréquence des HPV-HR	Protection par un vaccin ciblant les HPV 16, 18	Protection par un vaccin ciblant les HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Col	100 %	72,9 %	89,1 %
Vulve	15,9 %	84,4 %	94,3 %
Vagin	70,2 %	72,6 %	87,1 %
Anus	87,1 %	91,5 %	94,4 %
Pénis	29 %	78,9 %	90,7 %

Tableau II : Contribution de différents types de HPV-HR au développement de cancers.

cancers du col prévenus par la vaccination de 70 à 90 % (**tableau II**). Le vaccin quadrivalent n'est plus commercialisé depuis le 31 décembre 2020, les recommandations des autorités françaises étant de le remplacer par le vaccin nonavalent.

2. Efficacité, durée de protection et tolérance

Du fait de l'histoire naturelle des lésions cancéreuses dues aux HPV (plus de 10 ans entre l'infection et l'apparition de cancers), les premières études de vie réelle se sont limitées à démontrer l'efficacité des vaccins HPV à prévenir les infections puis les lésions de bas grade

et les condylomes. Progressivement, des études ont démontré une efficacité sur les lésions précancéreuses et ce n'est qu'en 2018 qu'ont été publiées les premières données sur l'efficacité des vaccins HPV en termes de prévention des cancers. Depuis la mise au point du vaccin HPV, des cohortes de plus de 10 000 patientes ont permis de valider l'efficacité de la vaccination HPV avec les vaccins quadrivalent et bivalent, non seulement sur la prévention de l'infection mais aussi sur la protection vis-à-vis des lésions précancéreuses.

On observe actuellement les preuves d'efficacité en vie réelle, notamment

dans les pays comme l'Australie où la vaccination HPV a été implémentée très tôt en vaccinant toute une classe d'âge. Suite à l'introduction du vaccin en 2007, une quasi-disparition des infections à HPV 6/11/16/18 chez les femmes de 18 à 24 ans (baisse de 93 % de leur prévalence entre 2005 et 2015) [7] et une réduction importante des lésions précancéreuses dans les cohortes concernées par le programme de vaccination ont pu être mises en évidence [8].

L'impact de la vaccination sur le cancer du col a également été montré dans des pays ayant un registre de cancers exhaustifs comme en Suède, où l'analyse des registres a montré une réduction significative du risque de cancer du col après vaccination HPV de 88 % (IC 95 % : 66-100 %) lorsque la vaccination était initiée avant l'âge de 17 ans et de 53 % (IC 95 % : 25-73 %) si la vaccination était initiée entre 17 et 30 ans [9]. Cette étude en vie réelle confirme donc la nécessité de vacciner le plus tôt possible, permettant ainsi d'obtenir la meilleure immunogénicité.

Ces données confortent les premières études d'immunogénicité chez les filles et garçons de 10 à 14 ans, qui avaient démontré une réponse d'autant plus forte que l'on vaccinait les individus précocement [10]. De plus, une vaccination précoce induit une persistance des anticorps pendant au moins 10 ans avec la même intensité [11]. Avec près de 15 ans de recul, l'ensemble de ces résultats confirme l'absence de nécessité d'une dose de rappel.

Une méta-analyse portant sur 2 essais cliniques avec le vaccin quadrivalent et 3 essais avec le vaccin bivalent a mis en évidence une protection croisée partielle vis-à-vis de certains génotypes, plus importante pour le vaccin bivalent mais à des niveaux très variables en fonction des génotypes. Mais à ce jour, il faut considérer que la protection croisée est négligeable et qu'il vaut mieux se tourner vers des vaccins contenant plus de

Un germe et sa prévention

LE SAVIEZ-VOUS ?

De la découverte des HPV dans le cancer du col à une prévention des cancers par la vaccination

1974 : Harald zur Hausen émet l'hypothèse de l'existence des HPV dans le cancer du col.

1980-1985 : publications sur le lien entre HPV et cancer du col.

1991 : à Brisbane (Australie), mise au point des VLP (*virus-like particles*) capables d'induire une réponse immunitaire.

2001 : démonstration des premières preuves d'efficacité des vaccins à base de VLP.

2006 : mise sur le marché du 1^{er} vaccin anti-HPV (AMM États-Unis et Europe).

2008 : prix Nobel de médecine pour Harald Zur Hausen.

2014 : mise sur le marché d'un vaccin HPV visant à protéger contre près de 90 % des cancers du col.

2018 : 1^{re} démonstration d'efficacité en vie réelle d'une protection contre le cancer du col grâce aux vaccins HPV à base de VLP.

Harald zur Hausen (1936-)

Après des études de médecine à l'Université de Bonn puis de Hambourg et de Düsseldorf, et avec une attirance pour la microbiologie et les maladies infectieuses, il obtient, en 1961, un poste à l'Institut de microbiologie de Düsseldorf où, pendant 3 ans, il étudie les modifications induites par les virus sur les chromosomes. Afin d'améliorer ses connaissances en virologie, il part ensuite aux États-Unis, à l'hôpital pour enfants de Philadelphie dans le laboratoire du Pr Henle, spécialisé dans le virus d'Epstein-Barr (EBV). De retour en Allemagne en 1969, il est accueilli à l'Institut de virologie de Würzburg pour continuer à travailler sur le rôle oncogène de l'EBV.

En 1972, il est nommé professeur de virologie à l'Université d'Erlangen-Nuremberg. C'est alors qu'il commence à s'intéresser au cancer du col de l'utérus, avec l'idée prémonitoire qu'un virus pourrait en être responsable. L'HSV-2 est à cette époque considéré comme l'agent étiologique probable. 5 ans plus tard, il rejoint l'université de Fribourg et poursuit ses recherches sur le cancer du col de l'utérus. Contrairement aux idées qui prévalent alors, il postule que les papillomavirus humains jouent un rôle dans cette maladie. Il démontre qu'il existe plusieurs types de papillomavirus, ces différences de types pouvant expliquer les différences de lésions observées (condylomes, lésions précancéreuses et cancers). Au début des années 1980, zur Hausen conforte ses vues en parvenant à isoler deux types de papillomavirus humains (HPV 16 et 18) dans des biopsies provenant de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. La corrélation qu'il supposait entre les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus est désormais établie.

En 1983, zur Hausen est nommé directeur scientifique du Centre de recherche allemand sur le cancer, à Heidelberg, fonction qu'il occupera jusqu'en 2003. Ses travaux ont conduit plus tard au développement d'un vaccin préventif contre le cancer du col de l'utérus et lui ont valu, en 2008, le prix Nobel de physiologie ou médecine, qu'il partage avec les Français Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi, codécouvreurs du virus du sida.

valences pour augmenter le niveau de protection.

Quant au vaccin nonavalent, l'immunogénicité induite contre les génotypes 16, 18, 6 et 11 est comparable à celle du vaccin quadrivalent, aussi bien chez la

femme que chez l'homme, et les données d'efficacité sont très prometteuses [12]. Les données d'efficacité clinique en vie réelle attendues entre 2020 et 2030 montreront donc vraisemblablement encore une meilleure efficacité sur la prévention des lésions précancéreuses et des

cancers avec le vaccin nonavalent. Par ailleurs, il n'a pas été observé de remplacement de types d'HPV dans les populations vaccinées [13].

La tolérance aux vaccins est très satisfaisante avec essentiellement des

POINTS FORTS

- L'infection à HPV du col utérin est très fréquente, surtout avant 30 ans, mais est transitoire dans la majorité des cas.
- L'infection persistante par un HPV-HR est nécessaire au développement du cancer.
- HPV 16 est retrouvé dans la majorité des cancers HPV-dépendants.
- La stratégie de prévention des cancers HPV-dépendants repose sur la vaccination des 2 sexes avant l'âge des premiers rapports sexuels.
- La recherche des HPV-HR se fait par méthode moléculaire dans le cadre de la prévention secondaire du cancer du col.

douleurs au site d'injection, sans effet indésirable majeur et sans impact sur l'issue des grossesses. Les études de pharmacovigilance n'ont pas montré de surrisque de maladies auto-immunes ou démyélinisantes chez les femmes vaccinées. Cependant, une étude réalisée en France, complétée par les données de l'Assurance Maladie, a montré une légère augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré, cette donnée méritant d'être vérifiée sur une plus longue durée d'évaluation [14]. Cette augmentation du risque n'a pas été retrouvée dans de larges études de qualité ayant évalué spécifiquement cette problématique (Angleterre et États-Unis) et le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a conclu, en 2017, qu'un risque supérieur à un cas par million de doses pouvait être exclu [15].

3. Stratégies vaccinales

Toutes les premières études reposaient sur l'administration de 3 doses de vaccins à 0, 1 ou 2 mois et 6 mois, dont le schéma d'administration dépend du vaccin choisi (respectivement le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent). Cependant, plusieurs études récentes ont démontré que le vaccin HPV était déjà très efficace avec 1 ou 2 doses. Une étude danoise a rapporté une efficacité comparable de 1, 2 ou 3 doses vis-à-vis

des CIN3 + [16] et une étude américaine a retrouvé une prévalence des 4 types d'HPV présents dans le vaccin quadrivalent de 7,4 % chez les femmes non vaccinées comparée à 1,7, 1,0 et 1 % chez les femmes vaccinées avec respectivement 1, 2 ou 3 doses [17].

Les indications de la vaccination ont évolué depuis la mise sur le marché des vaccins HPV en France. Après une première période pendant laquelle le vaccin était indiqué uniquement chez les jeunes filles de 14 ans puis en rattrapage jusqu'à 23 ans, l'âge de vaccination a été abaissé à 11 ans en 2012, rejoignant ainsi les indications de la plupart des pays. Depuis 2021, la vaccination est également recommandée pour les garçons. Elle est donc indiquée chez toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans et en rattrapage chez les jeunes filles de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées.

Le schéma vaccinal comporte :

- pour le vaccin quadrivalent : 2 doses espacées de 6 mois entre 11 et 13 ans révolus ; 3 doses après ;
- pour le vaccin nonavalent : 2 doses espacées de 6 à 13 mois entre 11 et 14 ans révolus ; 3 doses après.

Suite à son arrêt de commercialisation le 31 décembre 2020, le vaccin quadrivalent cède la place au vaccin nona-

valent tel que préconisé dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique de février 2017 afin d'augmenter l'efficacité théorique de la vaccination. Le vaccin bivalent est actuellement recommandé uniquement pour compléter un schéma initié avec ce vaccin, avec un schéma vaccinal comportant deux doses espacées de 6 mois entre 11 et 14 ans révolus ou selon un schéma 0, 1 et 6 mois (3 doses) entre 15 et 19 ans révolus.

Des recommandations particulières ont été émises pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans avec un vaccin quadrivalent (avant 2021) ou nonavalent selon un schéma vaccinal à 3 doses (0, 2 et 6 mois). Chez les patients immunodéprimés, la vaccination est recommandée chez les garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus et selon un schéma à 3 doses.

Ces dernières recommandations chez les garçons reposent sur des données d'efficacité vis-à-vis de lésions génitales ou anales chez l'homme (89,3 % d'efficacité de la vaccination quadrivalente pour la prévention de l'apparition des verrues génitales et 77,5 % en per-protocole pour prévenir l'apparition d'une dysplasie anale) pourtant déjà assez anciennes, mais qui vont permettre d'augmenter la couverture vaccinale et de limiter la circulation des génotypes contenus dans ces vaccins.

4. Importance de la couverture vaccinale

En France, plusieurs freins se sont succédés pour limiter la couverture vaccinale et empêcher d'observer les données d'efficacité vues dans les pays où la couverture vaccinale a pu rapidement dépasser les 70 %. Très tôt, il avait été prédit que le moment idéal pour obtenir la meilleure protection contre les maladies liées aux HPV est d'agir avant l'exposition aux HPV. Des études ont montré que la vaccination avant le

■ Un germe et sa prévention

premier contact sexuel pouvait prévenir plus de 90 % des infections, anomalies et lésions précancéreuses liées aux HPV, alors que la vaccination après l'exposition ne prévient qu'environ 50 à 60 % des infections. Taira *et al.* ont élaboré un modèle de transmission de la maladie et suggèrent que la vaccination des jeunes filles de 12 ans constitue la solution la plus efficace et la plus rentable contre le cancer du col de l'utérus [18]. Cependant, la stratégie initiale française a été de vacciner les jeunes filles à 14 ans.

Par la suite, de nombreuses déclarations médiatiques sur le risque de survenue de maladies démyélinisantes ont fait le lit d'une perte de confiance de la population dans ce vaccin. Après de telles déclarations, de nombreuses années sont nécessaires pour réinstaurer la confiance envers le vaccin HPV, ce d'autant que la défiance des Français vis-à-vis de l'ensemble des vaccins est importante, comme cela a été montré dans l'étude de Larson *et al.* [19].

Enfin, des efforts supplémentaires doivent être déployés pour promouvoir la sensibilisation autour des infections à HPV, ainsi que les caractéristiques de protection et de sécurité de la vaccination HPV.

■ Prévention secondaire par le dépistage

Quel que soit le niveau de couverture vaccinale, il faut garder à l'esprit que la vaccination HPV ne permet pas d'assurer une protection contre 100 % des lésions précancéreuses et cancéreuses étant donné que la protection est spécifique de type et que l'ensemble des HPV oncogènes ne sont pas inclus dans les valences vaccinales. Il est donc essentiel de compléter la prévention primaire vaccinale par une prévention secondaire permettant le dépistage des lésions précancéreuses et des cancers.

Le dépistage n'est actuellement envisagé que dans le cadre de la prévention du

cancer du col, seule lésion induite dans 100 % des cas par un HPV à HR onco-gène. Pour les autres lésions dues aux HPV, aucun dépistage n'est actuellement envisagé. Après plusieurs décennies de dépistage basé sur l'analyse cytologique du frottis cervico-utérin, le dépistage repose depuis 2020 sur le test HPV en première intention chez les femmes de plus de 30 ans. Ce test permettant de détecter des HPV-HR est plus sensible que la cytologie pour détecter des lésions de haut grade et a une valeur prédictive négative proche de 100 %, ce qui permet d'envisager un espacement des tests de dépistage supérieur à celui de la cytologie.

En pratique, la stratégie actuelle de dépistage basée sur les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) en juillet 2019 doit s'organiser de la façon suivante chez les femmes de 25 à 65 ans (quel que soit le statut vaccinal HPV) [20] : entre 25 et 29 ans, analyse cytologique tous les 3 ans (après deux frottis normaux à un an d'intervalle) puis, de 30 à 65 ans, test HPV-HR tous les 5 ans. L'examen peut se réaliser chez un gynécologue, une sage-femme, un médecin traitant ou dans un laboratoire. En cas de résultat positif du test HPV, le test de triage recommandé est la cytologie cervico-utérine réalisée sur le même prélèvement (cytologie réflexe). En cas de résultat normal, la recherche d'HPV est réitérée après un an ; si cette nouvelle recherche est négative, un test HPV est recommandé 5 ans après. Pour les femmes de 25 à 29 ans, le test HPV est également recommandé en test de triage quand la cytologie cervico-utérine, réalisée en dépistage primaire, est anormale, selon les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) de décembre 2016 [21].

Enfin, hors d'un contexte de dépistage, la recherche d'HPV-HR peut s'avérer pertinente, notamment dans l'évaluation pronostique et la prise en charge des cancers de l'oropharynx mais également dans les lésions intra-épithéliales anales, où il pourrait être intéressant de distinguer la présence d'HPV 16 par génotypage du

fait de sa fréquence très élevée dans ce type de lésions, ce qui présenterait une meilleure spécificité pour détecter des lésions de haut grade que la détection d'un panel d'HPV-HR.

■ Conclusion

Avec 80 % de risque d'être infectée au cours d'une vie chez une femme, l'infection par un HPV est une des infections les plus fréquentes du fait de la très forte contagiosité de ces virus. Le risque lié à cette infection est de développer un cancer lorsque persiste un HPV à haut risque oncogène. Ces cancers ont un poids considérable, représentant près de 5 % de l'ensemble des cancers au niveau mondial. La réponse immunitaire permet la clairance de l'infection dans plus de 90 % des cas chez la femme jeune mais diminue avec l'âge.

On peut envisager de diminuer considérablement leur prévalence grâce à une vaccination ciblant les génotypes les plus fréquemment impliqués dans le développement de cancers. Plus de 10 ans après le lancement de la vaccination HPV chez les jeunes filles, des résultats spectaculaires ont déjà été observés dans les pays ayant obtenu un taux de couverture de plus de 70 %. L'objectif d'une vaccination universelle est maintenant de réduire la circulation des HPV ciblés par la vaccination afin de prévenir les lésions et cancers associés chez les filles et les garçons et, à terme, d'éradiquer ces génotypes, à condition d'arriver à vaincre l'hésitation vaccinale encore très présente en France.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE VILLIERS EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 2013;445:2-10.
2. IARC. Human Papillomaviruses. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2012; 100B:255-313.

3. DE SANJOSÉ S, BROTONS M, PAVÓN MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;47:2-13.
4. LIU Z, RASHID T, NYITRAY AG. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*, 2016;13:10-21.
5. GIULIANO AR, NYITRAY AG, KREIMER AR *et al.* EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*, 2015;136:2752-2760.
6. SHIELD KD, MARANT MICALLEF C, DE MARTEL C *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2018;33:263-274.
7. MACHALEK DA, GARLAND SM, BROTHERTON JML *et al.* Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis*, 2018;217:1590-1600.
8. PATEL C, BROTHERTON JM, PILLSBURY A *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*, 2018;23:1700737.
9. LEI J, PLONER A, ELFSTRÖM KM *et al.* HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*, 2020;383:1340-1348.
10. BLOCK SL, NOLAN T, SATTLER C *et al.*; Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactivity 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*, 2006;118:2135-2145.
11. SCHWARZ TF, HUANG LM, VALENCIA A *et al.* A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother*, 2019;15:1970-1979.
12. JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE *et al.*; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*, 2015;372:711-723.
13. GRAY P, PALMROTH J, LUOSTARINEN T *et al.* Evaluation of HPV type-replacement in unvaccinated and vaccinated adolescent females-Post-hoc analysis of a community-randomized clinical trial (II). *Int J Cancer*, 2018;142:2491-2500.
14. GRIMALDI-BENSOUDA L, ROSSIGNOL M, KONÉ-PAUT I *et al.*; PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*, 2017;79:84-90.
15. Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Recommandation vaccinale, HAS, décembre 2019.
16. VERDOODT F, DEHLENDORFF C, KJAER SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: A Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*, 2020;70:608-614.
17. MARKOWITZ LE, NALEWAY AL, KLEIN NP *et al.* human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses. *J Infect Dis*, 2020;221:910-918.
18. TAIRA AV, NEUKERMANS CP, SANDERS GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*, 2004;10:1915-1923.
19. LARSON HJ, DE FIGUEIREDO A, XIAHONG Z *et al.* The State of Vaccine Confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine*, 2016; 12:295-301.
20. 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 immunomarquage p16/Ki67, Recommandation en Santé Publique, HAS, juillet 2019.
21. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016.

L'auteur a déclaré être expert auprès de la société MSD Vaccins.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.