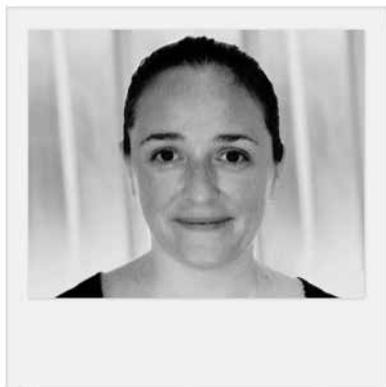


LE DOSSIER HPV

Human papillomavirus : épidémiologie et vaccination

RÉSUMÉ : Les HPV (*Human Papilloma Virus*) sont responsables de 5 % des cancers. L'infection par les virus HPV se fait par contact cutanéomuqueux, dès les premiers rapports sexuels. Le risque cumulé d'infection génitale par un virus HPV est de 80 %. La persistance d'une infection par HPV peut entraîner la survenue d'une dysplasie cervicale. Lors d'une infection par HPV, le risque de développer un CIN 3 à 10 ans varie en fonction du type de HPV. Ce risque est de 17,2 % en cas de HPV 16, de 13,6 % en cas de HPV 18 et de 3 % en cas de test HPV positif, hors HPV 16 et HPV 18.

Les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % des lésions condylomateuses. Ces lésions extrêmement contagieuses se transmettent essentiellement par voie sexuelle. Le diagnostic est clinique. Bénignes, elles ont des conséquences souvent lourdes psychologiquement pour les patients, et les traitements sont généralement longs, contraignants, voire douloureux. Ces lésions peuvent être prévenues par la vaccination anti-HPV. La couverture vaccinale reste très faible en France, principalement en raison d'une médiatisation polémique du vaccin anti-HPV. Pourtant, dans des pays où un programme scolaire de vaccination a été adopté (Australie, Grande-Bretagne), une diminution de la prévalence des CIN 2-3 a été observée.



→ **D. HÉQUET**

Service de chirurgie oncologique,
Centre René Huguenin – Institut
Curie, PARIS.

Plus de 180 papillomavirus humains (HPV, *Human Papilloma Virus*) ont été identifiés, et environ 40 d'entre eux concernent la sphère génitale. Jusqu'à 5 % de l'ensemble des cancers chez l'Homme sont liés à une infection par un virus HPV.

Les HPV sont dits à haut risque, ou oncogènes, lorsqu'ils sont capables d'induire des lésions de haut grade susceptibles d'évoluer vers un cancer invasif. Les HPV dits à bas risque, ou non oncogènes, peuvent induire des lésions bénignes telles que des condylomes acuminés, ainsi que des dysplasies cervicales (CIN, *Cervical Intraepithelial Neoplasia*). La vaccination anti-HPV a été introduite en France en 2007. La couverture vaccinale est cependant toujours très faible, malgré les recommandations des autorités sanitaires françaises.

HPV oncogènes et non oncogènes

1. Structure des virus HPV

Les virus HPV sont des virus à ADN circulaire, contenant environ 8 000 paires de bases (*fig. 1*). Leur génome comporte les gènes E1 à E7 qui codent pour la réplication et la transcription de l'ADN (E1, E2), l'amplification du génome viral dans les couches supérieures de l'épithélium (E3, E4, E5), et la prolifération cellulaire et l'immortalisation (E6, E7). Les gènes L1 et L2 codent pour des protéines de structure composant la capsid. Les protéines de réplication sont exprimées au niveau de la partie basale de l'épithélium, dans des cellules en division, alors que les protéines de la capsid sont exprimées tardivement dans les couches superficielles de l'épithélium.

LE DOSSIER HPV

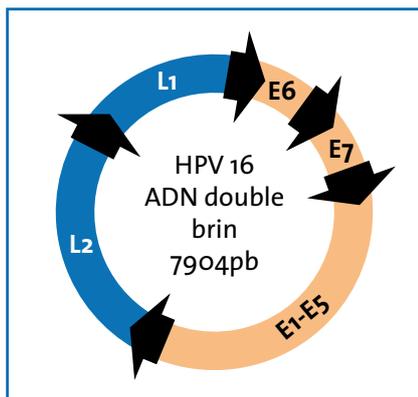


FIG. 1: Structure des papillomavirus humains.

2. Histoire naturelle de l'infection par les virus HPV

L'infection par les virus HPV se fait par contact cutanéomuqueux, dès les premiers rapports sexuels. Le risque cumulé d'infection génitale par un virus HPV est de 80 %. Les méthodes de prévention des infections sexuellement transmissibles, telles que l'utilisation de préservatifs, sont inefficaces pour les virus HPV, puisqu'un simple contact cutané suffit à la transmission.

Une clairance spontanée du virus HPV survient 10 à 14 mois suivant l'infection (fig. 2), dans environ 80 % des cas [1]. La clairance dépend du type de HPV, de l'âge et du statut immunitaire. Lorsque le virus persiste dans l'épithélium, il peut entraîner des néoplasies intraépithéliales de bas grade. Ces lésions peuvent évoluer en lésions de haut grade, voire en cancer, dans un temps plus ou moins long et dépendant de la charge virale, du statut immunitaire ou d'autres facteurs comme le tabagisme.

3. Lésions précancéreuses : les dysplasies cervicales ou néoplasies intraépithéliales (CIN)

La persistance d'une infection par HPV peut entraîner la survenue d'une dysplasie cervicale. Il existe 3 stades de CIN. Le CIN 1 correspond à une dysplasie de bas grade et concerne le tiers inférieur de

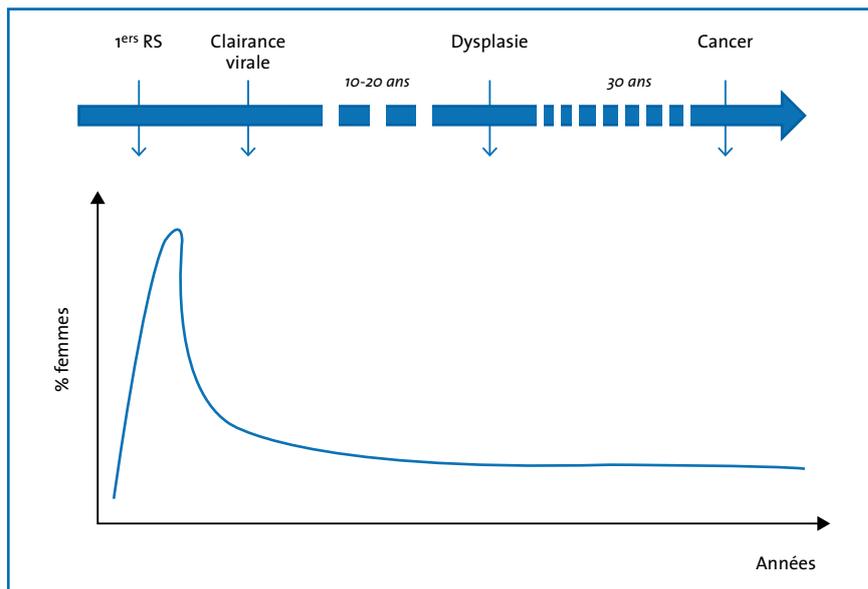


FIG. 2: Histoire naturelle de l'infection par HPV.

l'épithélium cervical. La dysplasie progresse ensuite vers la superficie (CIN 2) jusqu'à concerner tout l'épithélium (CIN 3). Lors d'une infection par HPV, le risque de développer un CIN 3 à 10 ans varie en fonction du type de HPV. Ce risque est de 17,2 % en cas de HPV 16, de 13,6 % en cas de HPV 18 et de 3 % en cas de test HPV positif, hors HPV 16 et HPV 18 [2].

4. Cancer du col utérin

En 2012, 3 028 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été recensés en France. Ce cancer est la 2^e cause de décès par cancer chez la femme, avec 1 102 décès en 2012 (données de l'INCa, <http://lesdonnees.e-cancer.fr>). Les infections par HPV oncogènes sont responsables d'environ 95 % des cancers du col utérin. Une quinzaine de virus HPV sont oncogènes. Les HPV 16 et 18 entraînent à eux seuls plus de 65 % des cancers du col [3].

Les virus HPV sont également responsables de 80 % des cancers de l'anus, de 60 % des cancers du vagin, de 40 % des cancers de la vulve, de 40 % des

cancers du pénis et de 60 % de cancers ORL, tels que ceux de la langue ou des amygdales [4].

5. Lésions bénignes : les condylomes

Les condylomes sont des tumeurs bénignes de l'épithélium malpighien et peuvent être localisés au niveau de la vulve, du vagin, du col utérin, de l'urètre, ou sur l'ensemble du périnée ou de la région anale. Les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % des lésions condylomateuses. Ces lésions extrêmement contagieuses se transmettent essentiellement par voie sexuelle. Les condylomes peuvent régresser spontanément dans 20 à 30 % des cas.

Vaccination anti-HPV

1. Les différents types de vaccins

Les vaccins anti-HPV sont des *virus-like-particle*, dépourvus d'ADN viral, obtenus à partir de protéines de capsid L1. Deux vaccins existent sur le marché : – Gardasil (Sanofi Pasteur MSD) est un vaccin quadrivalent dirigé contre les

HPV oncogènes 16 et 18 et les HPV non oncogènes 6 et 11. Gardasil a eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 20/06/2006 en France, et l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) le 16/10/2009 aux États-Unis ;
– Cervarix (GlaxoSmithKline) est un vaccin bivalent dirigé contre les HPV 16 et 18. Cervarix a eu l'AMM le 20/09/2007 en France et l'autorisation de la FDA le 08/06/2006 aux États-Unis.

2. La polémique

En 2007, le décès de cause inconnue de 2 jeunes femmes de 18 et 19 ans en Allemagne et en Autriche, moins d'un mois après avoir été vaccinées par Gardasil, entraîne un signalement par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) et, en France, une saisine, par la ministre de la Santé, de la Commission spécialisée de la sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). L'avis du 01/02/2008 conclut à l'absence de lien de causalité entre la vaccination et les décès, et au maintien des recommandations en vigueur concernant la vaccination en France.

En octobre 2013, une plainte est déposée contre le Gardasil et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par une jeune fille atteinte de sclérose en plaques et vaccinée peu avant par Gardasil. En avril 2014, 32 nouvelles plaintes sont enregistrées contre Sanofi Pasteur MSD et l'ANSM.

3. Sécurité vaccinale : les données

Plus de 170 millions de doses de vaccin anti-HPV ont été délivrées dans le monde, dont plus de 6 millions en France. À ce jour, aucun lien de causalité n'a été établi entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladie auto-immune (MAI). L'ANSM a rendu publics les résultats d'une étude sur les données du Système national d'infor-

mation inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) dans le rapport du HCSP du 21/10/2011. Une cohorte de jeunes filles nées entre 1983 et 1996 a été constituée et suivie pendant 3 ans. Au total 1 774 622 jeunes filles âgées de 11 à 15 ans ont été incluses dans l'étude, et 33,8 % d'entre elles ont reçu au moins une dose de vaccin. 1 103 mises en affection longue durée (ALD) pour MAI ont été recensées, avec un taux d'incidence de 2,01/10 000 patients/année chez les jeunes filles vaccinées *versus* 2,09/10 000 patients/année chez les non-vaccinées (HR = 1,08 [0,91-1,29]).

De nombreuses études internationales et suivis de cohortes concluent également en l'absence de causalité démontrée entre la vaccination et la survenue de MAI (*Centers for Disease Control and Prevention*, États-Unis ; base *Kaiser Permanente* de Californie ; FDA ; base de pharmacovigilance britannique ; plan de gestion des risques mis en place par l'ANSM et l'EMA). Plus de 15 rapports et avis du HCSP ont été publiés sur la vaccination HPV (disponibles sur hcspp.fr).

4. Les recommandations

Les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans constituent la population cible de la vaccination, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 19 ans (avis du HCSP du 28/09/2012). Le schéma vaccinal recommandé est de 2 doses espacées de 6 mois (avis des 20/02/2014 et 28/03/2014). Le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) est toujours recommandé et nécessaire. En effet, la vaccination est dirigée contre les HPV 16 et 18, responsables de plus de 65 % des cancers du col. Il convient donc de dépister les lésions précancéreuses liées aux autres HPV par la réalisation d'un FCU tous les 3 ans chez les femmes âgées de 25 à 65 ans.

5. Efficacité de la vaccination

Nous disposons de données d'efficacité de la vaccination HPV en conditions

réelles d'utilisation. La prévalence de l'infection par HPV a diminué entre les périodes pré et post-introduction de la vaccination dans plusieurs pays [5-10]. Ainsi, en Australie, où la couverture vaccinale est supérieure à 70 % grâce à un programme de vaccination en milieu scolaire (vaccin quadrivalent, 3 doses), la prévalence du HPV a diminué de 28,7 % à 6,7 % chez les femmes de 18 à 24 ans. Aux États-Unis, le programme de vaccination en milieu scolaire concernait les jeunes filles de 13 à 17 ans (vaccin quadrivalent, 3 doses), permettant une diminution de la prévalence des HPV de 11,5 % à 5,1 % chez les jeunes filles de 14 à 19 ans. Des résultats similaires sont également retrouvés au Royaume-Uni, où la couverture vaccinale atteint 80 %, avec le vaccin bivalent (3 doses).

Les résultats les plus intéressants concernent la diminution de la prévalence des CIN 2-CIN 3 depuis l'introduction de la vaccination. En Australie, le taux de CIN 2-CIN 3 dépisté en 2011 dans une cohorte de plus de 39 000 jeunes filles vaccinées en 2007 (alors âgées de 12 à 17 ans) était inférieur à celui observé chez les non-vaccinées (HR = 0,72, IC 95 % : 0,58-0,91, $p > 0,05$). L'efficacité vaccinale vis-à-vis des CIN 2-CIN 3 pour un schéma complet, ajustée sur l'âge, le statut socio-économique et la résidence dans des régions reculées (*Australian Standard Geographic Classification*, ASGC) est estimée à 47,5 % (IC 95 % : 22,7-64,4) [11]. Toujours en Australie, dans une étude cas-témoin sur registre régional, l'efficacité vaccinale, ajustée sur le niveau socio-économique, l'éloignement, l'âge et la durée de suivi, est estimée à 46 % (IC 95 % : 33-57) pour la prévention des CIN 2-CIN 3 avec un schéma complet de 3 doses de vaccin quadrivalent [12].

Une immunité de groupe a également été démontrée. En effet, la prévalence du HPV chez les jeunes filles non vaccinées depuis l'introduction de la

LE DOSSIER HPV

vaccination est en baisse en Australie (*odds ratio* [OR] 0,42 ; IC 95 % : 0,19-0,93) [5], en Angleterre [9] et aux États-Unis [13]. Des résultats similaires sont retrouvés pour la prévalence des condylomes. En Australie toujours, le taux de condylomes chez les hommes hétérosexuels de moins de 30 ans a diminué de 12,1 à 2,2 % entre 2007 et 2011, soit depuis l'introduction de la vaccination anti-HPV (vaccin quadrivalent). Les hommes n'étant pas la population cible de la vaccination, ils ont bénéficié d'une immunité de groupe grâce à la baisse de l'infection par HPV dans la population générale [5]. Des résultats similaires ont été observés en Angleterre [9] et aux États-Unis [13].

Perspectives

La couverture vaccinale en France est insuffisante du fait d'une réticence des Français à la vaccination et de la médiatisation polémique du vaccin HPV.

Ainsi, le plan cancer 2014-2019 présente des objectifs relatifs à la vaccination anti-HPV :

- renforcer la communication auprès des jeunes filles et des parents ;
- mobiliser les professionnels de santé ;
- diversifier les structures donnant un accès gratuit à la vaccination ;
- promouvoir des études sur l'acceptabilité de la vaccination des jeunes filles en milieu scolaire.

Le dernier rapport du HCSP de juillet 2014 recommande :

- La généralisation rapide de la mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sur le territoire national.

- La mise en place de modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles, indépendamment de leur niveau social :

- l'adjonction d'une offre vaccinale en milieu scolaire (telle que le Royaume-Uni et l'Australie l'ont mise en place) permettrait d'atteindre cet objectif ;
- l'abaissement de l'âge de la vaccination de 11 ans à 9 ans pourrait être recommandé si cette mesure était susceptible de favoriser la mise en place d'un tel programme (ce type de modalité est appliqué avec succès au Québec).

Bibliographie

1. WOODMAN CB, COLLINS SI, YOUNG LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 2007;7:11-22.
2. KHAN MJ, CASTLE PE, LORINCZ AT *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97:1072-1079.
3. ARBYN M, CASTELLSAGUÉ X, DE SANJOSÉ S *et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*, 2011; 22:2675-2686.
4. PARKIN DM, BRAY F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006;24 Suppl 3: S3/11-25.
5. TABRIZI SN, BROTHERTON JM, KALDOR JM *et al.* Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*, 2012;206:1645-1651.
6. KAHN JA, BROWN DR, DING L *et al.* Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*, 2012;130:e249-256.
7. CUMMINGS T, ZIMET GD, BROWN D *et al.* Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine*, 2012;30:5496-5499.
8. MARKOWITZ LE, HARIRI S, LIN C *et al.* Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*, 2013;208:385-393.
9. MESHER D, SOLDAN K, HOWELL-JONES R *et al.* Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*, 2013;32:26-32.
10. DELERÉ Y, REMSCHMIDT C, LEUSCHNER J *et al.* Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*, 2014;14:87.
11. GERTIG DM, BROTHERTON JM, BUDD AC *et al.* Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.
12. CROWE E, PANDEYA N, BROTHERTON JM *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*, 2014;348:g1458.
13. BAUER HM, WRIGHT G, CHOW J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health*, 2012;102:833-835.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.