THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le Mardi 14 Novembre 2023 Par M. Damien CARON

GARDASIL® ET HPV:

TAUX DE COUVERTURE VACCINALE ET INCIDENCE SUR LES PATHOLOGIES ASSOCIEES

Membres du jury :

Président : GOFFARD Anne, Professeur des Universités en Virologie – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : BERTIN Benjamin, Professeur des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : MITOUMBA Fabrice, Maître des conférences associé à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : TALARCZYK Béatrice, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire Pharmacie TALARCZYK à Grenay

Université de Lille

Président Premier Vice-président Vice-présidente Formation Vice-président Recherche Vice-présidente Réseaux internationaux et européens

Vice-président Ressources humaines Directrice Générale des Services

Régis BORDET Etienne PEYRAT Christel BEAUCOURT Olivier COLOT Kathleen O'CONNOR Jérôme FONCEL Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen Premier Vice-Doyen Vice-Doven Recherche Vice-Doven Finances et Patrimoine

Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires

Vice-Doven RH, SI et Qualité

Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie

Vice-Doyen Territoires-Partenariats Vice-Doyenne Vie de Campus

Vice-Doyen International et Communication

Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX Guillaume PENEL Éric BOULANGER Damien CUNY Sébastien D'HARANCY Hervé HUBERT

Caroline LANIER Thomas MORGENROTH

Claire PINÇON Vincent SOBANSKI Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doven Premier Assesseur et Assesseur en charge des études Assesseur aux Ressources et Personnels Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement Assesseur à la Vie de la Faculté Responsable des Services Représentant étudiant

Delphine ALLORGE Benjamin BERTIN Stéphanie DELBAERE Anne GARAT Emmanuelle LIPKA Cyrille PORTA Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLE UX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille 03 20 96 40 40 https://pharmacie.univ-lille.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury, pour votre écoute, votre attention, votre participation et vos retours à la suite de ma présentation. Un remerciement tout particulier à **Benjamin BERTIN**, pour avoir dirigé ma thèse, pour vos avis pertinents sur mon manuscrit ainsi que votre compréhension jusqu'à la fin de sa rédaction.

A Béatrice, Cécile, Isabelle, Jessica et Benjamin, l'ensemble de l'équipe de la pharmacie TALARCZYK, pour m'avoir accompagné tout au long de ma formation et de mes études, c'est vous qui avez fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui et je vous en suis redevable.

A mes parents et à mon frère, qui m'ont éduqué et m'ont permis d'être ici aujourd'hui, qui m'ont toujours poussé dans mes études mais qui ont su aussi faire preuve d'écoute et de compréhension lors des moments plus compliqués. Merci d'avoir été et d'être encore là pour moi, je vous aime.

A mes amis, car même sans avoir apporté d'aide à la rédaction ou la présentation de cette thèse, vous êtes les personnes que j'aime voir, à qui j'aime parler chaque jour, vous êtes la raison de vouloir profiter de chaque journée.

A Flore, pour la motivation et le soutien que tu m'as apporté sur la fin de cette rédaction, pour la joie que j'ai chaque jour passé à tes côtés, pour les projets que tu me donnes envie de construire avec toi, j'espère te rendre fière. Je t'aime.

SOMMAIRE

۱.	LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN	15
	1.1. Caractéristiques	15
	1.1.1. Histoire du HPV	15
	1.1.2. Structure du HPV	15
	1.1.2.1. Structure générale du HPV	15
	1.1.2.2. Capside	15
	1.1.2.3. Génome	16
	1.1.2.3.1. Généralités	16
	1.1.2.3.2. Structure du génome	16
	1.1.3. Classification des HPV	18
	1.1.3.1. Classification selon les génomes	18
	1.1.3.2. Classification selon les tropismes	18
	1.1.4. Cycle viral et transmission	20
	1.1.4.1. Entrée cellulaire	20
	1.1.4.2. Mécanisme d'entrée cellulaire	20
	1.1.4.3. Mécanisme d'entrée nucléaire	21
	1.1.4.4. Réplication virale	21
	1.1.4.4.1. La phase précoce de la réplication virale	21
	1.1.4.4.2. L'absence de réponse immunitaire	23
	1.1.4.4.3. L'implication des protéines E6 et E7	23
	1.2. Modes de transmission	24
	1.2.1. Transmission par voie sexuelle	24
	1.2.2. Transmission horizontale ou ancillaire	25
	1.2.3. Transmission verticale ou mère-enfant	25
		25
	1.3. Pathogénicité des HPV	25
	1.3.2. Sites infectieux des HPV	25
	1.3.3. Lésions précancéreuses	26
	1.3.3.1. Infection à HPV donnant lieu à des lésions précancéreuses	26
	1.3.3.2. Localisations préférentielles des pathologies cancéreuses liées aux HPV	26
	1.3.3.3. Lésions précancéreuses du col de l'utérus	27
	1.3.4. Cancer du col de l'utérus	32
	1.3.4.1. Les différentes formes de cancers	32
	1.3.4.2. Le diagnostic du cancer	33
	1.3.5. Condylomes	33
	1.3.6. Autres pathologies associées aux HPV	35
	1.3.6.1. Les papillomes viraux	35
	1.3.6.2. La papillomatose laryngée	37
	1.4. Epidémiologie	37
	1.4.1. Epidémiologie au niveau mondial chez la femme	37
	1.4.2. Epidémiologie au niveau mondial chez l'homme	38
	1.4.3. Lésions pré-cancéreuses et cancer en France	38
	1.4.3.1. Population générale	38
	1.4.3.2. Chez la femme	39
	1.4.3.3. Chez l'homme	40
	1.4.4. Condylomes	40
	1.5. Dépistage	40
	1.5.1. Le dépistage chez les femmes en France	40
	1.5.1.1. Le programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus	40

	1.5.1.2. Le frottis cervical	41
	1.5.1.3. Chez les femmes entre 25 et 29 ans	42
	1.5.1.4. Chez les femmes entre 30 et 65 ans	42
	1.5.2. Le dépistage chez les hommes	42
	1.6. Traitements des pathologies à HPV	43
	1.6.1. Traitements des condylomes	43
	1.6.1.1. Traitements chirurgicaux	43
	1.6.1.2. Traitements chimiques	44
	1.6.1.3. Traitement immunomodulateur	45
	1.6.2. Traitements des lésions précancéreuses	46
	1.6.2.1. Traitements des lésions malpighiennes	46
	1.6.2.2. Traitement des lésions glandulaires	40
	1.6.3. Traitements des cancers invasifs du col de l'utérus	47
	1.7. La prévention des infections à HPV	48
	1.7. La prevention des infections à fir v	70
2	GARDASIL®.	49
۷.	2.1. Présentation	49
		49
	2.2. Composition et présentation du Gardasil®9	4: 5(
	2.3. Indications et schéma vaccinal	5(5(
	2.3.1. Indications du Gardasil®9	
	2.3.2. Schéma vaccinal du Gardasil®9	50
	2.3.2.1. Patients âgés de 9 à 14 ans inclus à la première injection	50
	2.3.2.2. Patients âgés de 15 ans et plus à la première injection	5
	2.3.2.3. Autres populations	5
	2.3.2.4. Perspectives d'évolution des schémas vaccinaux	5
	2.4. Sécurité vaccinale	52
	2.4.1. Effets indésirables attendus	52
	2.4.1.1. Profil de tolérance	52
	2.4.1.2. Effets indésirables observés	53
	2.4.1.3. Effets indésirables graves dans les études cliniques	56
	2.4.2. Effets indésirables suspectés	56
	2.5. Avancées sanitaires du Gardasil®9	5
3.	ETAT DES LIEUX DE LA VACCINATION	58
	3.1. Couverture vaccinale en Europe	58
	3.1.1. France	58
	3.1.2. Grande-Bretagne	60
	3.1.3. Autres pays d'Europe	6
	3.2. Couverture vaccinale en Amérique	6
	3.3. Couverture vaccinale en Australie	62
	3.4. Couverture vaccinale en Afrique	6
	3.5. Evolution de l'incidence des pathologies à HPV	6
	3.6. L'avenir de la vaccination anti-HPV	6
4	LE VACCIN GARDASIL®9 A L'OFFICINE	6
٠.	4.1. SMR et ASMR	6
	4.2. Les freins à la vaccination	6
	4.2.1. Les freins des pays à revenu élevé	6
	4.2.2. Les freins des pays à revenu faible ou intermédiaire	6
	// S PUTTO LOS IUMOO	

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide RiboNucléique messager

ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu

Brd4: Bromodomain-containing protein 4

CIN: Néoplasies Cervicales Intraépithéliales

HAS: Haute Autorité de Santé

HPV: Human Papillomavirus

HR-HPV: High Risk-Human Papillomavirus ou HPV à Haut Risque

HSIL : Lésions épidermoïdes intra-épithéliales de haut grade

HSPGs: Heparin Sulphate Proteoglycans

IST: Infection Sexuellement Transmissible

kb: Kilo-bases

LCR: Long Control Region

LRE: Late Regulation Element

LSIL : Lésions épidermoïdes intra-épithéliales de bas grade

MAI: Maladies Auto-Immunes

MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MST: Maladie Sexuellement Transmissible

NHS: National Health Service (United Kingdom healtcare systems)

ORL: Oto-Rhino-Laryngé(e)

SGB: Syndrome de Guillain-Barré

SMR: Service Médical Rendu

SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

URR: Upstream Regulatory Region

VADS: Voies Aéro-Digestives Supérieures: cavité orale, oro-pharynx, larynx

VIH: Virus d'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Les infections à HPV (*Human PapillomaVirus*) sont encore aujourd'hui un fléau en termes de santé publique, aussi bien par leur infectiosité que par leur morbidité et les conséquences à long terme d'une contamination. Ces infections lorsqu'elles persistent peuvent se manifester cliniquement sous différentes formes, allant du condylome bénin jusqu'à différents cancers, dont celui du col de l'utérus, particulièrement meurtrier chez la femme.

Bien que nous disposions aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique pour le traitement de ces différentes pathologies, ainsi que de programmes de prévention secondaire via des campagnes de dépistage, les infections à HPV sont un point central des programmes de santé publique. Le meilleur atout à notre disposition est la prévention primaire, en favorisant la vaccination en population générale.

Le vaccin Gardasil®, introduit sur le marché depuis bientôt 20 ans maintenant, aujourd'hui sous sa formule nonavalente, a montré une tolérance rassurante et n'a plus rien à prouver en termes de sécurité. Néanmoins, de nombreux pays dont la France sont grandement en retrait en termes de couverture vaccinale lorsqu'on les compare aux pays ayant instauré des programmes de vaccination dès les premières heures de commercialisation du Gardasil®.

Ainsi, ce manuscrit a pour but, après avoir évoqué des généralités sur les HPV ainsi que sur le Gardasil®, de s'intéresser à l'impact qu'ont les différentes couvertures vaccinales de plusieurs régions du monde sur l'évolution des pathologies associées aux cibles du Gardasil® dans ces pays. De plus, on y trouvera une ouverture de la discussion autour des difficultés de favorisation de la vaccination, liées aussi bien aux problématiques de pays similaires à la France qu'à celles de zones à faible ou moyen revenu.

1. LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

1.1. CARACTERISTIQUES

1.1.1. HISTOIRE DU HPV

C'est en 1936, en Allemagne, que nait Harald Zur Hausen. Après un doctorat de médecine, il fait carrière à l'institut de microbiologie de Düsseldorf puis au laboratoire de virologie de Philadelphie. C'est là-bas qu'au début des années 70 il commence ses travaux sur des maladies sexuellement transmissibles et notamment sur les HPV.

Il est le premier à mettre en évidence que le matériel génétique de certains HPV est retrouvé dans la majorité des prélèvements de lésions pré-cancéreuses et de cancers du col de l'utérus. Par la suite, il fera le lien entre l'expression des propriétés de ces virus et le développement des pathologies qui lui sont associées.

En 2008 il reçoit le prix Nobel de médecine pour ses travaux sur la pathogénicité des HPV et leur implication dans le développement des cancers du col de l'utérus.(1)

1.1.2. STRUCTURE DU HPV

1.1.2.1. STRUCTURE GENERALE DU HPV

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Il s'agit de virus présents chez de nombreuses espèces d'êtres vivants. Chez l'homme, la dénomination se fait en précédant Papillomavirus par le préfixe Human, on obtient donc son abréviation HPV.

Les HPV sont des virus nus (non enveloppés), à capside icosaédrique, de petite taille (50nm de diamètre environ).(2)

1.1.2.2. **CAPSIDE**

La capside est composée de deux protéines structurales L1 et L2, codées respectivement par les gènes tardifs (*Late*) homonymes.

C'est toutefois la protéine L1 qui constitue la majorité de la capside. En effet, 360 protéines L1 sont rassemblées en 72 pentamères, organisés selon différents axes de symétrie avec probablement une protéine L2 comme centre, ceci étant réalisable grâce à la flexibilité de la protéine L1.(2,3) (Figure 1)

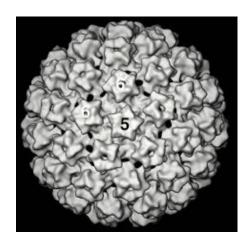


Figure 1. Structure poly-pentamérique de la capside des HPV (4)

1.1.2.3. **GENOME**

1.1.2.3.1. GENERALITES

Les papillomavirus possèdent un génome de type ADN double brin circulaire, et font ainsi partie du groupe I des virus à ADN. En comparaison avec d'autres génomes de virus de ce groupe, le patrimoine génétique des papillomavirus est relativement petit : il est composé de 8kb, alors que celui des *Herpes Simplex* de type 1 et 2 est d'environ 150kb chacun, et celui du Cytomegalovirus de 240kb.

Seul un brin d'ADN est codant pour une dizaine de protéines différentes. Pour avoir cette diversité, le génome des papillomavirus possède non seulement des promoteurs dans le code génétique pour indiquer les zones à transcrire en ARNm, mais également des signaux de polyadénylation, qui couplés à un épissage des transcrits donnent la complexité et la diversité des protéines.(2,3)

1.1.2.3.2. STRUCTURE DU GENOME

Le génome des HPV peut être divisé en trois parties fonctionnelles dont deux codent pour différents types de protéines en fonction du stade du cycle viral : les protéines oncogènes précoces (*early*) E1 à E8 qui ont un rôle de régulation après infection d'une cellule épithéliale, et les protéines structurales tardives (*late*) L1 et L2 qui forment la capside virale.(2,3) (Figure 2)

La dernière zone fonctionnelle est la LCR (Long Control Region) ou URR (Upstream Regulatory Region). Cette région du génome viral permettra aux HPV de contrôler leur réplication virale, mais aussi leur transcription et leur post-transcription par ce que l'on appelle des LRE (Late Regulation Element).(2,3)

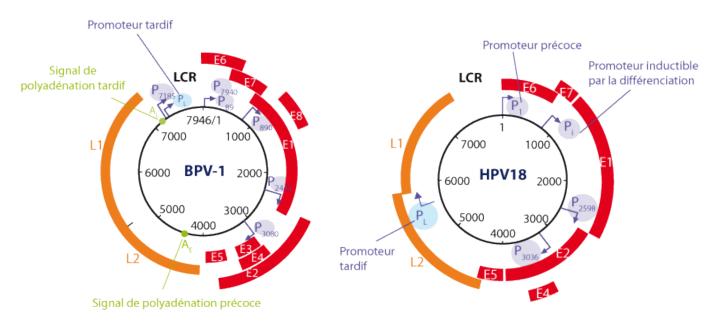


Figure 2. Cartes génétiques des Papillomavirus bovins BPV-1 et humain HPV18 (2)

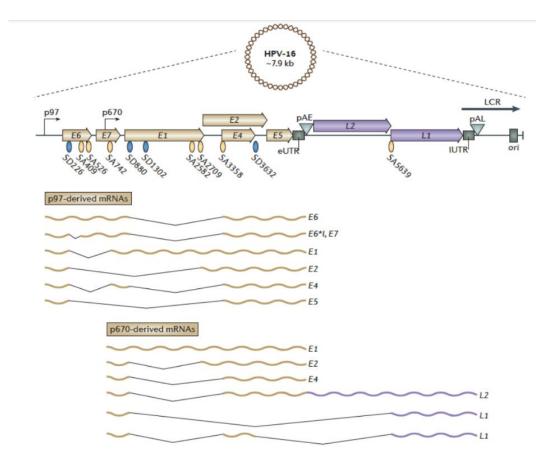


Figure 3. Schémas linéaires du génome d'HPV16 et de ses ARN principaux (5)

1.1.3. CLASSIFICATION DES HPV

1.1.3.1. <u>CLASSIFICATION SELON LES GENOMES</u>

Chez l'homme, on compte aujourd'hui près de 200 espèces recensées, classées selon les séquences nucléotidiques du gène L1, et regroupées en 5 grands genres : alpha, béta, gamma, mu et nu. (Figure 4)

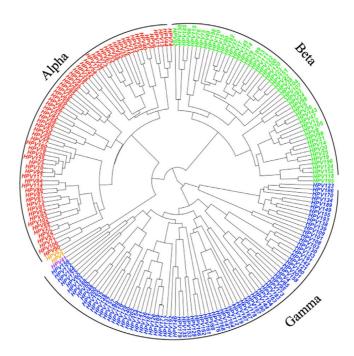


Figure 4. Arbre phylogénétique basé sur le gène L1 des 198 types de HPV établis (6)

On retrouve donc dans chacun des grands genres les différentes espèces de HPV, codées par un numéro (ex : HPV16, 18, 31 etc.).

1.1.3.2. CLASSIFICATION SELON LES TROPISMES

Le tropisme des HPV représente l'affinité qu'ils ont pour infecter un épithélium.

Les HPV ont la particularité d'infecter les épithéliums stratifiés squameux. Il s'agit d'un tissu de surface externe ou d'une cavité, véritable interface biologique, composé de plusieurs couches cellulaires dont les plus externes desquament, et la plus interne se fixe à la membrane basale, matrice de jonction avec le tissu conjonctif.(2,7) (Figure 5)

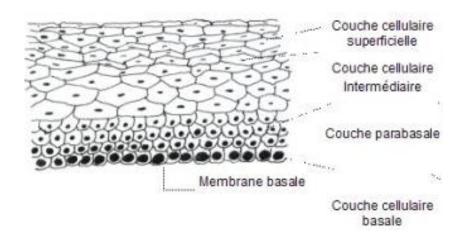


Figure 5. Schéma d'un épithélium stratifié (8)

Ces épithéliums peuvent être cutanés ou muqueux, voire mixtes dans certains cas. On peut donc regrouper les types de HPV ayant des affinités similaires :

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,		
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94		

Figure 6. Classement des types de HPV selon leur tropisme (cours du Pr. A. Goffard)

Ainsi, on retrouvera par exemple impliqués majoritairement dans les verrues plantaires les génotypes HPV1 et HPV2, et dans les verrues palmaires les génotypes HPV2 et HPV4; mais le problème majeur réside dans le tropisme de l'entièreté de la sphère anogénitale, car pas moins de 40 de ces génotypes se retrouvent classés comme des IST.

De plus, si ces lésions sont en grande majorité bien évaluées et définies chez la femme, elles n'en demeurent pas moins existantes chez l'homme par exemple au niveau anal ou pénien, bien que moins caractérisées, car amenant à moins de consultations et à un moindre risque de complications.(3)

1.1.4. CYCLE VIRAL ET TRANSMISSION

1.1.4.1. ENTREE CELLULAIRE

Une première porte d'entrée pour les HPV sont les micro-abrasions de l'épithélium. Mais pour ceux que l'on appelle les HR-HPVs, ceux à haut risque infectieux et oncogène, il y a également la possibilité d'infection via la muqueuse cervicale en entrant dans des cellules saines, non abîmées, de la colonne squameuse de jonction entre l'endocol et l'ectocol. (3) (Figure 7)

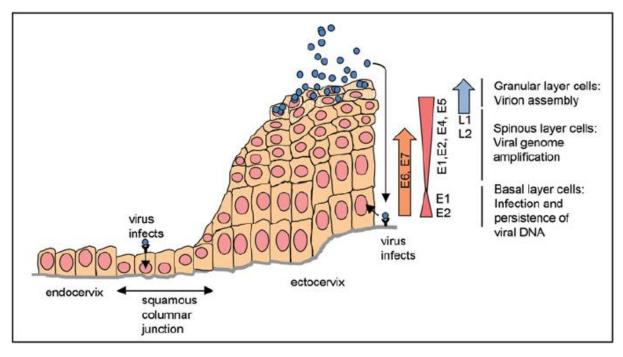


Figure 7. Infection par un HPV du col de l'utérus et expression des protéines virales (3)

1.1.4.2. MECANISME D'ENTREE CELLULAIRE

C'est la protéine L1 de la capside qui va permettre la liaison entre le HPV et les récepteurs localisés à la surface des cellules basales, voire de la membrane basale elle-même (Figure 7).

Ces récepteurs initiant l'arrimage du virus sont des Heparin Sulphate Proteoglycans (HSPGs). La liaison à ces récepteurs entraîne un changement de conformation dans

la capside du virion, si bien que la partie N-terminale de la protéine L2 se retrouve alors exposée à la surface.

Sa coupe par une protéase-sérine (furine) permet alors la liaison à de nombreux récepteurs secondaires, dont les EGF-recepteurs et des intégrines. Cela varie selon le type de HPV, ou encore de la cellule à infecter.

Cette liaison secondaire entraîne un mécanisme d'endocytose proche de la micropinocytose permettant enfin l'entrée cellulaire du virion. (3) (Figure 8)

Pinocytosis Extracellular fluid Substances Plasma membrane Cytoplasm Vesicle

Figure 8. Schéma d'une pinocytose (9)

1.1.4.3. <u>MECANISME D'ENTREE NUCLEAIRE</u>

Après un passage à travers l'appareil de Golgi et le Réticulum endoplasmique dans certains cas, le génome viral arrive enfin au noyau cellulaire. Il y accède par des pores à la surface de la membrane nudéaire, mais aussi lors de la mitose lorsque le noyau se décompose. Le matériel génétique du HPV atteint le noyau environ 24 heures après son arrimage cellulaire. (3)

1.1.4.4. REPLICATION VIRALE 1.1.4.4.1. LA PHASE PRECOCE DE LA REPLICATION VIRALE

Ce sont tout d'abord les facteurs de transcription précoce E1 et E2 qui sont retrouvés lors de l'initialisation de la réplication virale.(3,10) Ces deux facteurs de transcription

vont assurer le démarrage de la réplication virale; par exemple, le facteur E2 va jouer un rôle de régulation sur le promoteur permettant l'expression directe des facteurs de régulation E6 et E7 qui joueront un rôle primordial par la suite.(3)

Le facteur E2 va former un dimère avec le facteur E1, et ensemble ils vont permettre de recruter les éléments nécessaires à la réplication de l'ADN viral.(3,11,12) Un autre dimère important est le complexe E2-E8 qui permet une première amplification du génome viral, qui reste toutefois limitée : cette amplification initiale produit entre 50 et 100 copies du matériel génétique viral par noyau de cellule infectée.(3,13,14)

Ceci constitue donc la première phase de la réplication de l'ADN viral. Il est à noter également que cette réplication du génome viral se fait de concert avec celui des cellules infectées. De plus, le génome des HPV sera équitablement réparti dans les cellules filles après la mitose grâce à l'arrimage du facteur E2 entre la LCR du matériel génétique viral et les protéines de liaison à la chromatine des chromosomes nouvellement répliqués. (3,15) Parmi ces protéines servant d'ancrage on retrouvera dans la majorité des cas étudiés la protéine Brd4, mais il en existe d'autres, et le complexe E1-E2 réussit parfois à lui seul certaines liaisons à l'ADN chromosomique.(15,16) (Figure 9)

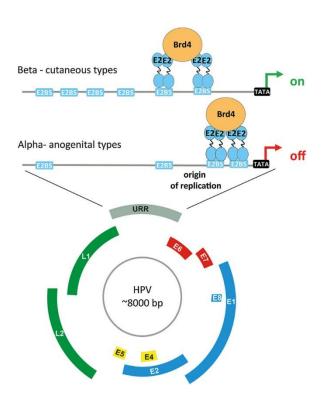


Figure 9. Schéma de la fixation entre la LCR du génome viral et Brd4 via les dimères du facteur de transcription E2- E2BS : E2-binding site (16)

1.1.4.4.2. L'ABSENCE DE REPONSE IMMUNITAIRE

A ce moment, les HPV ne se trouvent encore que dans les cellules de la couche basale de l'épithélium. Lors de cette phase précoce de le réplication virale, on ne retrouve que certaines protéines virales exprimées et en petites quantités. On parle plus volontairement de maintenance du génome. Cela leur permet d'éviter l'activation d'une réponse immunitaire locale.(3,17) (Figure 10)

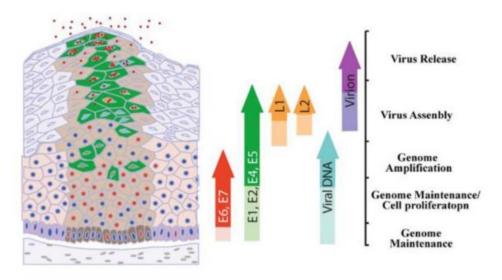


Figure 10. Schéma représentant le niveau d'expression des protéines virales selon les couches épithéliales infectées. (18)

Pour assurer l'inhibition d'une réponse immunitaire, ceci est complété par l'action inhibitrice du facteur E2 sur la transcription de P97, promoteur plus tardif de la réplication virale, en bloquant l'accès des facteurs de transcription à cette zone du génome, et par l'altération de la conformation de la chromatine cellulaire.(19–21)

Cela permet de conserver des cellules épithéliales viables mais infectées, capables de différenciation, qui serviront de moyen de transit pour le virus pour atteindre les couches supérieures de l'épithélium.(3,18,22)

1.1.4.4.3. L'IMPLICATION DES PROTEINES E6 ET E7 1.1.4.4.3.1. E6 ET E7 DANS LA REPLICATION VIRALE

Afin de poursuivre la réplication virale, la stimulation de ses promoteurs précoces P97 ou P105 (selon l'espèce d'HPV) induira l'expression des oncoprotéines E6 et E7.(23,24) Depuis le début des années 90 il a été montré plusieurs fois dans des études que la quantité de ces deux protéines augmente des couches basses vers les couches moyennes des tissus épithéliaux étudiés.(25,26)

Leur rôle important dans la phase précoce de la réplication virale se retrouve dans plusieurs de leurs actions, par exemple celle de stabilisation de l'épisome d'HPV par E6.(27,28)

E7 joue un rôle particulièrement important dans cette seconde phase de la réplication, notamment dans les couches moyennes de l'épithélium où les cellules sont censées avoir quitté le cycle réplicatif. En captant, libérant ou dégradant entre autres les *pockets proteins* (pRB, p107 et p130) qui forment un complexe de répression de la transition G1-S, E7 engage une réplication anarchique des cellules épithéliales. E7 agit également sur de nombreux autres complexes de régulation du cycle cellulaire. Ainsi, le taux de cellules portant le matériel génétique viral comparé aux cellules saines augmente.(3,29–31)

De la couche basale de l'épithélium jusqu'aux cellules les plus superficielles contenant de l'ADN viral, on retrouve une quantité notable de protéines E6 et E7 (Figure 10). (18)

1.1.4.4.3.2. <u>E6 ET E7 DANS LA REGULATION DE</u> <u>L'IMMUNITE</u>

Ces deux protéines agissent conjointement pour diminuer les réactions immunitaires des cellules hôtes. Elles vont dérégler l'expression de gènes de l'immunité, les interactions entre protéines, les modifications post-transcriptionnelles, et le trafic cellulaire des médiateurs de l'immunité.(17)

1.2. MODES DE TRANSMISSION

1.2.1. TRANSMISSION PAR VOIE SEXUELLE

Les HPV se transmettent principalement par cette voie. Cela se fait par contact des muqueuses ou de la peau, avec ou sans pénétration, et dans tout type de pratique entraînant ces contacts. Tout un chacun peut être exposé à une rencontre avec un HPV lors d'un rapport, et ce équitablement et indépendamment de son orientation sexuelle.

Les préservatifs ne couvrant que partiellement les parties génitales, ils ne protègent pas parfaitement contre l'infection à HPV.

La transmission par cette voie est favorisée par la quantité de partenaires différents, la précocité des rapports, et la co-infection par d'autres IST. (32)

1.2.2. TRANSMISSION HORIZONTALE OU ANCILLAIRE

C'est la contamination par l'intermédiaire d'objets souillés, par exemple des sousvêtements. Elle peut être interpersonnelle ou intrapersonnelle, par exemple dans de rares cas de contamination de la zone vaginale par la zone anale lors d'un essuyage chez la femme.

Cette contamination, bien qu'existante, reste très rare. (33)

1.2.3. TRANSMISSION VERTICALE OU MERE-ENFANT

Elle semble être uniquement périnatale, la transmission durant la grossesse n'étant pas formellement établie.

La transmission lors d'un accouchement par voie basse d'une mère contaminée vers le nouveau-né varie est de 7% en moyenne, mais elle peut augmenter selon le sous-type d'HPV, allant jusqu'à 40% pour les sous-types 16 et 18.(33)

1.3. PATHOGENICITE DES HPV

1.3.1. POUVOIR ONCONGENE DES HPV

Environ 15 HPVs sont considérés comme à haut risque. Ceux-ci sont notamment impliqués dans les cancers de la sphère anogénitale, mais ils ne sont pas les seuls.(3)

1.3.2. <u>SITES INFECTIEUX DES HPV</u>

Les HPV sont connus pour leur tropisme anogénital, toutefois certains d'entre eux ont une affinité pour d'autres sites comme la sphère ORL ou la peau selon le soustype d'HPV infectant le patient.

Site	HPV-associated diseases	HPV types	
Skin	Wart	1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 28, 29, 41, 48, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 77, 88, 95	
	EV wart	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 46, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96	
Oropharynx, larynx, oral cavity	Head and neck cancers	16 mainly (also other HR types at low frequency)	
Oral cavity	FEH	13,32	
Larynx	Laryngeal papillomatosis	6,11	
Anogenital tract	Genital warts (low risk)	6, 11	
	Intraepithelial neoplasia (low risk)	40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81	
	Intraepithelial neoplasia and cervical cancer (high risk)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 82 (26, 53, 66)	

This is not an exhaustive list.

HPV types in brackets may be high risk (HR). Abbreviations: EV wart, epidermodysplasia verruciformis; FEH, focal epithelial hyperplasia.

Tableau des sites infectieux et des affections associées selon le sous-type d'HPV (3)

1.3.3. <u>LESIONS PRECANCEREUSES</u>

1.3.3.1. <u>INFECTION A HPV DONNANT LIEU A DES LESIONS</u> PRECANCEREUSES

Dans environ 90 % des cas, l'infection à HPV disparaît spontanément dans les 2 ans, selon le sous-type d'HPV infectant le ou la patient(e). De plus, une infection à HPV ne provoque pas de manifestation inflammatoire ou clinique notable : à l'examen, on ne relève pas de rougeur, d'écoulement ou de douleur. Dans de plus rares cas, l'infection à HPV persiste et des anomalies cellulaires se développent et font apparaître notamment des lésions pré-cancéreuses.

1.3.3.2. <u>LOCALISATIONS PREFERENTIELLES DES</u> PATHOLOGIES CANCEREUSES LIEES AUX HPV

Ces lésions correspondent à une modification des épithéliums, au niveau des cellules qui composent ces tissus. Ces lésions peuvent ensuite évoluer en un cancer à proprement parler.

Les HPV peuvent développer ces lésions dans des localisations variées. Les cancers du col de l'utérus (44%), de l'anus (24%) et de l'oropharynx (22%) représentant la majorité de cette affection liée aux HPV. Il existe également d'autres cancers liés aux infections à HPV, tels que les cancers de certaines voies aéro-digestives supérieures, le cancer de la vulve, le cancer du vagin et le cancer du pénis. (34) (Figure 11)

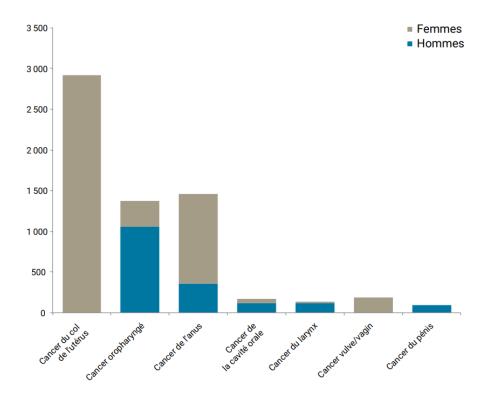


Figure 11. Incidence estimée des cancers liés aux HPV (France, 2015)(34)

1.3.3.3. <u>LESIONS PRECANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS</u> 1.3.3.3.1. <u>RAPPELS ANATOMIQUES DE L'UTERUS</u>

L'utérus compose la partie centrale de l'appareil reproducteur féminin. Il s'agit d'un muscle creux en forme d'entonnoir, dont la partie supérieure s'appelle le corps de l'utérus et la partie inférieure s'appelle le col de l'utérus. C'est cette partie, qui fait le lien avec le vagin sous-jacent, qui est le site préférentiel des lésions précancéreuses liées aux HPV. (Figure 12)

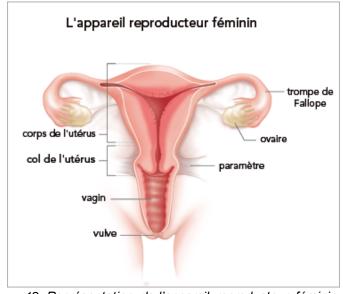


Figure 12. Représentation de l'appareil reproducteur féminin (35)

L'utérus mesure environ 2cm de long et est séparé en deux parties, l'endocol en haut et l'exocol en bas. A l'endroit où le col de l'utérus angule se trouve la zone de jonction, distinguant l'endocol de l'exocol. C'est d'ailleurs plus précisément à cette zone du col de l'utérus que se développent majoritairement les cancers. (Figure 13)

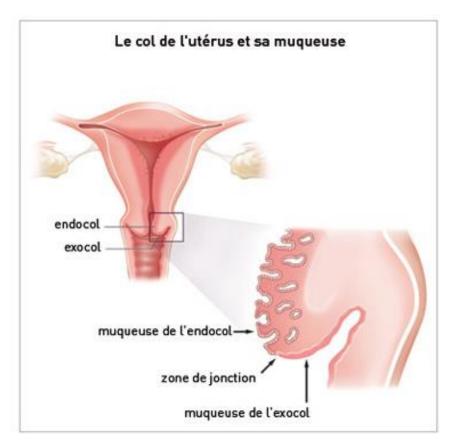


Figure 13. Représentation du col utérin (35)

1.3.3.3.2. HISTOLOGIE DE L'UTERUS

La qualité de la muqueuse du col utérin varie selon les zones. Ainsi à l'endocol on retrouve un épithélium cylindrique glandulaire, composé d'une seule couche de cellules et de glandes sécrétant les glycoprotéines composant la glaire cervicale.

L'exocol se compose d'un épithélium malpighien pluristratifié pavimenteux non kératinisé. Du point de vue structural il est important de noter que cet épithélium se compose de plusieurs couches cellulaires différentes, reposant sur une lame basale. Cette membrane, la plus interne, sépare les différents feuillets cellulaires de l'épithélium du tissu conjonctif sous-jacent et des vaisseaux sanguins. (Figure 14)

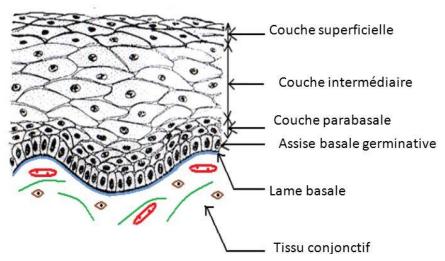


Figure 14. Schéma d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé

A la zone de jonction se rencontrent les deux épithéliums. Elle subit de nombreux remaniements. Cette dernière étant le site préférentiel du développement des lésions pré-cancéreuses à leurs premières heures, elle doit être étroitement surveillée lors des dépistages. (Figure 15)

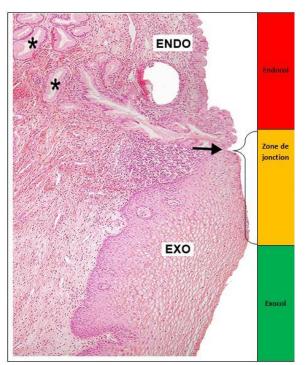


Figure 15. Coupe histologique du col utérin (Sandrine Beaudin – 2005)

1.3.3.3.3. CLASSIFICATION DES LESIONS PRECANCEREUSES

Les lésions se développent préférentiellement vers l'épithélium malpighien de l'exocol.

Appelées Néoplasies Cervicales Intraépithéliales (CIN), elles peuvent d'abord être classées en différents grades selon leur gravité et le stade de l'évolution de l'infection selon l'OMS. Le classement des trois grades de gravité de désorganisation de l'épithélium par le développement des cellules anormales, appelé classification Richart (1968) est :

- CIN 1 : premier stade des néoplasies, lorsqu'un tiers de l'épithélium est composé de cellules anormales, appelé Dysplasie légère
- CIN 2 : deuxième stade, lorsque les deux tiers de l'épithélium sont composés de cellules anormales, appelé Dysplasie modérée
- CIN 3 : troisième et dernier stade, lorsque toute l'épaisseur de l'épithélium est touchée, appelé Dysplasie sévère ou Carcinome *in situ*

Il s'agit ici d'une classification histologique.

La classification la plus récente de ces lésions est cytologique, et est celle actuellement recommandée par la HAS. Appelée Système Bethesda (2001), elle ne distingue que deux types de lésions :

- Les lésions épidermoïdes intra-épithéliales de bas grade (LSIL), regroupant :
 - Les condylomes
 - o Les CIN 1
- Les lésions épidermoïdes intra-épithéliales de haut grade (HSIL), regroupant :
 - o Les CIN 2
 - o Les CIN 3

(36)

Epithélium sain	LSIL		HSIL	
	Condylomes	CIN 1	CIN 2	CIN 3

Tableau 1. Classification cytologique des lésions à HPV

1.3.3.3.4. EVOLUTION DES LESIONS PRECANCEREUSES

Lorsque des lésions pré-cancéreuses ne sont pas traitées, elles peuvent à leur tour évoluer en cancer. Toutefois l'évolution est lente, il peut se passer plusieurs années entre le moment de l'infection, l'apparition de lésions pré-cancéreuses et le diagnostic d'un cancer.

Le passage au stade de cancer se réalise lorsque les cellules anormales ont totalement envahi l'épaisseur de l'épithélium. Néanmoins, on peut distinguer deux types de cancers selon le passage ou non de ces cellules à travers la membrane basale du tissu, limite la plus interne de l'épithélium.

Si elles n'ont pas franchi la membrane basale, on parle de cancer (ou carcinome) *in situ*. En revanche, lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale, la tumeur s'étend à la muqueuse plus profonde et l'on parle alors de cancer invasif.

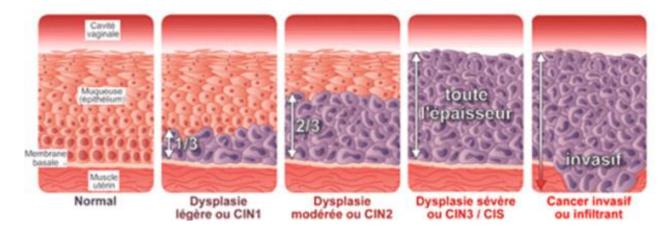


Figure 16. Illustration des évolutions possibles des lésions pré-cancéreuses.

Dr. Eric Sebban

1.3.4. CANCER DU COL DE L'UTERUS

1.3.4.1. <u>LES DIFFERENTES FORMES DE CANCERS</u>

Les cancers du col de l'utérus s'expriment en majorité sous forme de carcinomes, tumeurs se développant à partir de l'épithélium qui recouvre la surface interne du col de l'utérus. Parmi ceux-ci, 80 à 90% sont des carcinomes épidermoïdes qui se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. Les autres 10 à 20% sont des adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium glandulaire de l'endocol.

Le cancer peut néanmoins s'étendre au-delà des muqueuses de l'utérus et envahir les organes voisins de la région pelvienne : les paramètres (tissus de soutien de l'utérus), le vagin, la vessie, le rectum. De plus, le cancer peut se généraliser lorsque des cellules anormales se détachent et se diffusent via les vaisseaux lymphatiques ou sanguins dans d'autres parties du corps comme les ganglions lymphatiques, les poumons, le foie, le péritoine, pour ne citer que les plus courants. Se forment alors des métastases, et le cancer se généralise en cancer métastatique.

LES DIFFÉRENTS STADES DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

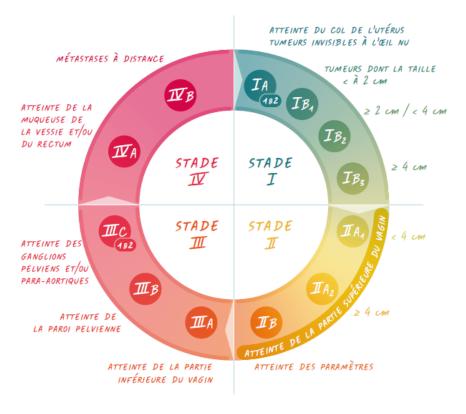


Figure 17. Les différents stades du cancer du col de l'utérus.

Institut National du Cancer

1.3.4.2. LE DIAGNOSTIC DU CANCER

Un cancer du col de l'utérus est le plus souvent suspecté après la découverte d'une anomalie, notamment lors d'un examen de dépistage, par prélèvement cervico-utérin pour analyse de l'aspect cellulaire ou lors d'une recherche de virus HPV.

Il peut également être suspecté face à l'apparition de plusieurs signes cliniques lors de l'avancée du cancer, comme des douleurs dans la zone pelvienne ou lombaire, des saignements en dehors des menstruations, des douleurs ou des saignements lors de rapports sexuels, des pertes blanchâtres ou peu colorées parfois malodorantes, une gêne pour uriner, un ténesme (tension douloureuse avec envie impérieuse et continuelle d'aller à la selle). Ces symptômes ne sont toutefois pas spécifiques d'un cancer du col du l'utérus.

1.3.5. CONDYLOMES

Il s'agit de verrues génitales externes et bénignes considérées comme IST. Cette affection est principalement la conséquence d'une infection par HPV 6 ou 11 et touche aussi bien les hommes que les femmes. L'apparition d'un condylome n'a pas d'évolution cancéreuse en lui-même.

Chez l'homme ils apparaissent majoritairement sur le pénis (prépuce ou gland) ou à la région périanale. A noter qu'un tiers des lésions génitales sont périanales, et cela même chez des hommes n'ayant pas eu de pratique sexuelle anale. Chez la femme, les lésions apparaissent principalement sur la vulve, le périnée et la région périanale.

Les condylomes sont de trois types différents :

 Condylomes acuminés: lésion bourgeonnante pouvant présenter un pied, unique ou sous forme de bouquet, de teinte rose à grise. Trouvés parfois sous le nom de « crête de coq »



Photographies 1 et 2. Condylomes acuminés de la marge anale Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

 Condylomes papuleux : lésion de forme boutonneuse lisse, pleine, unique ou multiple, de couleur rosée voire proche de la peau saine



Photographie 3. Condylome papuleux du périnée (37)

 Condylomes plans : lésion maculeuse de la muqueuse anale, de couleur rose/rouge



Photographie 4. Condylomes plans de la marge anale (37)

Si ces affections sont bénignes, elles conservent néanmoins un impact négatif important sur la qualité de vie des patients, principalement sur leur vie sexuelle, et favorise leur exclusion sociale. De plus, leur récidive fréquente et la douleur associée à leurs traitements en font un réel fardeau sous-estimé des infections à HPV. (38)

1.3.6. <u>AUTRES PATHOLOGIES ASSOCIEES AUX HPV</u> 1.3.6.1. <u>LES PAPILLOMES VIRAUX</u>

Les verrues cutanées, aussi appelées papillomes viraux, sont fréquentes et bénignes. Il s'agit d'excroissances de la peau pouvant prendre différentes formes selon leur localisation et le sous-type d'HPV présent sur la surface cutanée. Les papillomes viraux cutanés ne sont aucunement liés à un risque d'apparition d'un cancer cutané.



Photographies 5 et 6. Exemples de deux verrues plantaires : Myrmécie (à gauche) et verrue mosaïque (à droite)

Société française de dermatologie

Il existe des formes plus rares de maladies cutanées associées à une infection à HPV comme l'épidermodysplasie verruciforme (EV) appelée aussi syndrome de Lutz-Lewandowsky, affection génétique pour laquelle on observe une susceptibilité aux infections de souches HPV normalement inoffensives chez le sujet sain.(3,39)



Photographies 7 et 8. Epidermodysplasie verruciforme healtline.com

1.3.6.2. LA PAPILLOMATOSE LARYNGEE

Un enfant peut développer une papillomatose laryngée à la suite d'une contamination péri-natale. Il s'agit d'une lésion tumorale bénigne, pouvant devenir exceptionnellement dyspnéïsante. Aucun traitement curatif n'existe, si bien qu'après avoir retiré les lésions les récidives sont fréquentes, et la guérison spontanée à la puberté inconstante. Il existe une forme adulte qui peut être aussi bien quiescente que grave. (40)





Photographies 9 et 10. Cordes vocales saines (à gauche) et cordes vocales avec papillomes (à droite) (41)

1.4. EPIDEMIOLOGIE

1.4.1. EPIDEMIOLOGIE AU NIVEAU MONDIAL CHEZ LA FEMME

Les infections à HPV sont extrêmement fréquentes, et ce dès le plus jeune âge de l'activité sexuelle puisqu'on estime leur présence chez un tiers des femmes dès l'adolescence et jusqu'à la vingtaine. L'infection va persister chez 3 à 10% des femmes touchées, ce qui fait du cancer du col de l'utérus le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde en 2022.(42,43)

Son incidence annuelle est estimée à 600 000 cas, dont la très grande majorité (80% de ces cas) se situe dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus cause entre 250 00 à 300 000 décès chaque année (304 000 en 2020), avec 90% de ces décès ayant lieu dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Son taux de mortalité peut se résumer sous la forme de 13,3 décès pour 100 000 habitantes en 2020 dans le monde.(42,43)

La co-infection par une autre MST favorise la survenue de cancers du col de l'utérus plus mortels, avec à titre d'exemple un surrisque de 6 chez une femme co-infectée par le VIH.(42)

L'Europe représente 25 000 de ces nouveaux cas annuels, avec environ 65 000 femmes touchées par ce cancer. La mortalité s'élève à 4,7% chez les femmes européennes atteinte d'un cancer du col de l'utérus. De plus, le cancer du col de l'utérus est un cancer de femmes jeunes, puisque ¾ des diagnostics se font chez des femmes de moins de 65 ans. (42–44)

1.4.2. <u>EPIDEMIOLOGIE AU NIVEAU MONDIAL CHEZ L'HOMME</u>

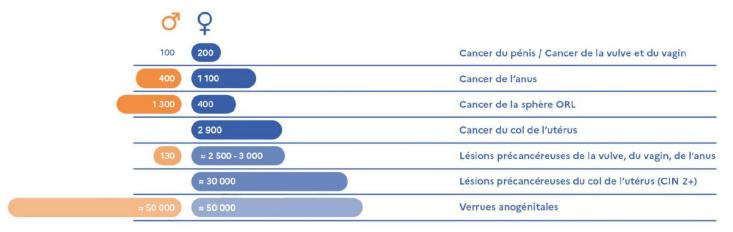
Les infections à HPV touchent également largement les hommes, puisque près d'un tiers des hommes de plus de 15 ans est infecté par au moins un type de HPV dans le monde, et un homme sur cinq l'est par un ou plusieurs types de HPV à haut risque (HPV-HR). Ceci a pour conséquence de provoquer de nombreux cancers chez l'homme, avec environ 69 400 cas imputables à une infection à HPV décelés en 2018 par le Centre international de recherche sur les cancers (Circ) (45,46)

Ces infections dans la population masculine atteignent un pic entre 25 et 29 ans, puisque d'après la compilation de 65 études incluant près de 45 000 hommes sur ces vingt demières années 35% des infections à HPV et 24% des infections à HPV-HR sont retrouvées dans cette tranche d'âge. La prévalence globale du HPV dans la population masculine mondiale est de 31 % pour tous les types, et de 21 % pour les HPV-HR. Le génotype HPV-16, à haut risque, est le plus fréquent (5 %), suivi par HPV-6 (4 %). (46)

La prévalence du HPV est similaire en Europe (36 %), Amérique du Nord (36 %), Afrique subsaharienne (37 %), en Amérique latine (30 %) ainsi qu'en Australie et en Nouvelle-Zélande (28 %). Elle est divisée par deux en Asie de l'Est et du Sud-Est (10 % pour les HPV-HR, 15 % pour l'ensemble des types). (46)

1.4.3. LESIONS PRE-CANCEREUSES ET CANCER EN FRANCE 1.4.3.1. POPULATION GENERALE

Chaque année en France 6 300 nouveaux cas de cancers causés par une infection à HPV sont recensés. Cela représente près de 2% des cancers totaux diagnostiqués chez l'adulte en France chaque année.(47)



*Ces chiffres ont été arrondis.

Figure 18. Nombre de maladies induites par une infection par HPV chez l'homme et chez la femme en 2015 (34,47)

Le génotype avec le plus de prévalence est le HPV16, suivi des sous-types 18, 31, 33 et 45. En comparant avec d'autres IST virales, on met en évidence la fréquence des infections à HPV: par exemple, les infections à HSV2 touchent 20% de la population sexuellement active, les infections à HIV sont estimées à un peu moins de 9 000 cas en France soit plus de 0,01% de la population générale, et les infections à Hépatite B chronique concernent un peu moins de 0,2% de la population. (48–51)

1.4.3.2. CHEZ LA FEMME

Les maladies liées à une infection par HPV touchent majoritairement les femmes, avec plus de 4 500 nouveaux cas de cancers dénombrés chaque année, soit près de trois quarts du total de ces affections. Parmi ces demiers, 3 000 cas sont des cancers du col de l'utérus.(52)

Il est également à noter que pour ces 3 000 cas de cancers du col de l'utérus, l'origine infectieuse est toujours liée à une contamination par HPV. De plus 40 à 50% des cancers de la vulve seraient associés à une infection par HPV. (52)

A ces chiffres sur les cancers déclarés il faut ajouter ceux sur les lésions précancéreuses. L'incidence des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus est dix fois plus importante que celle des cancers, soit près de 30 000 nouveaux diagnostics chaque année. Si l'on additionne les chiffres des lésions précancéreuses de la vulve, du vagin et de l'anus nouvellement diagnostiquées chaque année, cela représente autant de nouveaux cas que le nombre de nouveaux cancers utérins, soit près de 3 000 cas chaque année. (52)

1.4.3.3. **CHEZ L'HOMME**

Un quart de tous les cancers HPV-induits survient chez l'homme, ce qui représente plus de 1 700 cas par an. Ce chiffre représente 5% des cancers totaux chez l'homme.(3)

La grande majorité de ces cancers touche la sphère ORL avec 1 182 nouveaux cas diagnostiqués en 2015. Ils sont représentés à hauteur de 90% par les cancers de l'oropharynx (soit environ 1 060 cas).

S'ajoutent également les cancers de l'anus, avec environ 360 nouveaux cas chaque année et les cancers du pénis avec près de 100 nouveaux cas. Si les cancers du pénis touchent les hommes indépendamment de leur pratique sexuelle, il est à noter que les cancers anaux touchent plus majoritairement les hommes ayant des rapports homosexuels. De plus, le risque de développer un cancer de l'anus pour des patients coinfectés par le VIH est cent fois plus grand.

S'ajoutent à ces cancers les lésions pré-cancéreuses de l'anus, qui s'élèvent à 130 nouveaux diagnostics chaque année.

1.4.4. CONDYLOMES

Ces verrues anogénitales sont particulièrement fréquentes notamment au début de la vie sexuelle avec un prévalence maximale entre 20 et 25 ans. On compte plus de 100 nouveaux cas pour 100 000 habitants chaque année, avec une répartition égale entre les hommes et les femmes. On estime également que 3 à 5% de la population française présentera au cours de sa vie des lésions cliniques de ce type.

L'incidence des condylomes augmente lors d'une co-infection par une autre IST ou d'une immunodépression.(38)

1.5. DEPISTAGE

1.5.1. LE DEPISTAGE CHEZ LES FEMMES EN FRANCE

1.5.1.1. <u>LE PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DU</u> CANCER DU COL DE L'UTERUS

Ce programme a pour but principal de diminuer la prévalence de cancers du col de l'utérus ainsi que la mortalité associée à cette pathologie. Il vise également à améliorer l'information et la qualité des soins et du suivi médical.

La prise en charge des tests de dépistage du cancer du col de l'utérus est de 100% au niveau de l'Assurance Maladie. Ainsi, il assure un accès égal au dépistage à toutes les femmes sur le territoire français.

Aujourd'hui en France le dépistage de l'infection à HPV à risque de développement d'un cancer du col de l'utérus est proposé à toutes les femmes entre 25 et 65 ans.

1.5.1.2. LE FROTTIS CERVICAL

La méthode d'analyse variera selon l'âge des patientes, mais elle est systématiquement réalisée à la suite d'un frottis cervical. Il est réalisé par de nombreux professionnels de santé (entre autres les gynécologues, médecins généralistes, sage-femmes ou encore dans des centres de planification ou d'éducation familiale, ou un laboratoire).

Ce prélèvement est indolore et rapide, il dure moins de 5 minutes. Le professionnel de santé habilité va introduire un speculum afin d'accéder facilement, et sans douleur pour la patiente, à la zone d'intérêt. Ainsi il va pouvoir faire coulisser dans ce speculum une petite spatule ou un écouvillon pour aller gratter la muqueuse du col utérin et prélever des cellules de l'endocol et de l'exocol. Outre-Atlantique, il est parfois également nommé test de Papanicolaou ou test Pap. (53,54) (Figure 18)

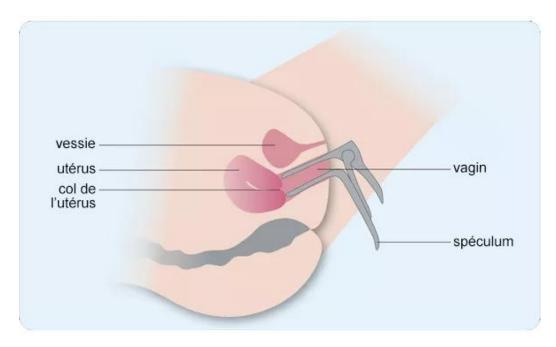


Figure 18. Position du spéculum dans le vagin lors d'un frottis (54)

1.5.1.3. CHEZ LES FEMMES ENTRE 25 ET 29 ANS

Dans cette population le dépistage est réalisé par examen cytologique au microscope sur un échantillon prélevé lors du frottis cervical. Lors de cet examen on recherche les anomalies structurelles des cellules du col de l'utérus pouvant marquer la présence de lésions pré-cancéreuses liées aux HPV.

Les deux premiers tests sont réalisés à 1 an d'intervalle, puis tous les 3 ans si les résultats sont normaux.

Si le résultat confirme la présence d'une anomalie, la recherche d'un HPV à haut risque de cancer du col de l'utérus pourra être effectuée.

1.5.1.4. CHEZ LES FEMMES ENTRE 30 ET 65 ANS

Au-delà de 30 ans, c'est le test de détection des HPV à Haut Risque (HPV-HR) qui est réalisé. Ce test s'effectue également à la suite d'un frottis cervical, en revanche il ne s'intéresse pas à l'examen structurel des cellules du col de l'utérus, mais il recherche directement la présence des sous-types de HPV à Haut Risque éventuellement présents par contact avec un réactif.

Si le résultat s'avère positif à la présence d'un HPV-HR, la recherche d'anomalies cellulaires seront effectuées sur le même prélèvement. A la suite de cela, si une anomalie est mise en évidence, des examens complémentaires pourront être effectués. Dans ce cas, il est alors réalisé un examen histologique des lésions à la suite d'une biopsie par chirurgie manuelle ou par la technique d'excision électro chirurgicale à l'anse diathermique. (55)

Dans cette population le test est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique normal, puis tous les 5 ans si le test HPV-HR est négatif. (54)

1.5.2. LE DEPISTAGE CHEZ LES HOMMES

Le dépistage chez les patients de sexe masculin n'est pas systématiquement réalisé. Il repose souvent sur un examen visuel réalisé par un médecin généraliste ou un spécialiste comme le dermatologue, l'otorhinolaryngologiste, le proctologue ou l'urologue pour procéder à la recherche de condylomes ou de lésions évocatrices d'un cancer.

En cas de suspicion de lésions pré-cancéreuses anales, un examen cytologique est parfois réalisé, mais cela n'est pas systématique.

Aujourd'hui il n'existe pas de programme de dépistage des affections liées aux HPV pour les hommes, aussi bien en France que dans n'importe quel autre pays. (56–58)

1.6. TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES A HPV

1.6.1. TRAITEMENTS DES CONDYLOMES

Il n'existe pas de traitement antiviral efficace contre les condylomes. En d'autres termes, l'éradication virologique n'est pas possible. Ainsi le traitement des condylomes est uniquement à visée symptomatique : le but est de faire disparaître les lésions visibles.

De nombreux professionnels de santé sont impliqués dans la prise en charge des lésions (dermatologues, urologues, gynécologues, proctologues...).

Néanmoins les traitements n'ont un taux de réussite que de 70%; de plus on enregistre un taux de récidive élevé dans les 3 mois suivant le traitement.(55)

1.6.1.1. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX 1.6.1.1.1. CRYOTHERAPIE

Il s'agit du traitement de première intention des lésions externes de petite taille. En pratique la fréquence des séances de cryothérapie est variable, elle doit être adaptée aux types de lésions, leur étendue, leur localisation ainsi qu'un éventuel déficit immunitaire du patient. Elle varie d'une à quatre séances par mois.

La cryothérapie peut provoquer chez le patient des douleurs et des ulcérations, qui sont des effets indésirables attendus. Il est possible d'appliquer au préalable de la séance un anesthésique local pour en diminuer l'intensité. (55)

1.6.1.1.2. EXCISION CHIRURGICALE

C'est une technique qui n'est pas utilisée en première intention. Cette circoncision est plutôt indiquée dans le cas de lésions isolées, souvent chez l'homme pour des condylomes endo-préputiaux multiples ou récidivants.

Elle peut être utilisée en complément d'une autre technique. De plus, elle est utile en cas de doute du diagnostic et pour une recherche histologique. (55)

1.6.1.1.3. **LASER CO2**

Ses indications sont les lésions externes et en particulier au niveau du canal interfessier. L'intérêt de cette méthode est de pouvoir contrôler la profondeur de la destruction des lésions.

Néanmoins, elle présente plusieurs contraintes. L'anesthésie locale est indispensable, voire l'anesthésie générale pour le traitement de lésions profuses. De plus, le thérapeute doit posséder une bonne maîtrise de cette technique pour éviter le risque de cicatrices invalidantes à l'issu du traitement. Enfin, la brûlure des lésions provoque un échappement de vapeurs contenant de l'ADN viral, ce qui implique l'utilisation d'un système d'aspiration. (55)

1.6.1.1.4. ELECTROCOAGULATION A L'ANSE DIATHERMIQUE

Il s'agit d'une petite intervention chirurgicale opérée à l'aide d'une boude de fil métallique mince chauffée par électricité. Cette technique de biopsie est utilisée notamment dans le traitement des condylomes profus dans les établissements non équipés de laser CO2.

Tout comme le traitement au laser, cette technique nécessite une anesthésie locale voire générale, et est dépendante de l'opérateur. De la même manière la libération des vapeurs contenant de l'ADN viral nécessite l'utilisation d'un système d'aspiration.

Il est à noter que cette technique est la même que celle utilisée pour les analyses histologiques en cas de résultat au test Pap anormal. (55)

1.6.1.2. TRAITEMENTS CHIMIQUES 1.6.1.2.1. TRAITEMENT A LA PODOPHYLLOTOXINE 5%

Il s'agit d'un bon traitement de première intention dans la prise en charge des condylomes de petite taille et en nombre limité, principalement externes car difficilement applicable aux verrues anales ou vulvaires.

Ce principe actif antimitotique est appliqué par le patient lui-même ou une tierce personne à l'aide d'applicateurs ou d'un coton-tige, à raison de deux applications trois jours de suite par semaine pendant un mois.

Ce traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte. Ses effets indésirables restent locaux, on retrouve fréquemment des irritations, des douleurs et des ulcérations.(55)

1.6.1.2.2. TRAITEMENT AU 5-FLUOROURACILE 5%

Ce traitement anti-métabolite est indiqué notamment dans la prise en charge des condylomes vulvaires, intra-urétraux, vaginaux et du canal anal afin de diminuer la surface des lésions ou en post opératoire pour limiter les récidives.

Ces traitements se présentent sous forme de crème. Les effets indésirables fréquents sont l'apparition d'un érythème, voire d'une ulcération ou une nécrose. (55)

1.6.1.2.3. TRAITEMENT A L'ACIDE TRICHLORACETIQUE

C'est un traitement appliqué par un praticien formé, à l'aide d'un coton tige une à deux fois par semaine pendant trois semaines. Il est plus efficace dans le traitement des lésions muqueuses que cutanées.

Il n'est pas contre-indiqué dans le traitement des lésions chez la femme enceinte. Il peut provoquer des ulcérations locales, cela nécessite donc une bonne expérience de l'opérateur afin de contrôler la profondeur de la brûlure. (55)

1.6.1.3. TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR

Le traitement immunomodulateur ayant l'AMM dans le traitement des condylomes chez le sujet immunocompétent est l'Imiquimod 5%. Son efficacité est de 67% d'éradication des condylomes féminins, mais peut descendre à 40% chez l'homme. Chez le sujet immunocompétent il a un taux de récidive inférieur aux autres méthodes thérapeutiques, mais il n'a malheureusement aucune efficacité chez le sujet immunodéprimé.

Ce traitement se présente sous forme d'une crème à application locale, 3 fois par semaine le soir avec un rinçage le lendemain au lever. La durée maximale d'utilisation est de 4 mois. On peut observer fréquemment des érythèmes à la suite du traitement.(55)

1.6.2. TRAITEMENTS DES LESIONS PRE CANCEREUSES

Quel que soit le traitement effectué, l'objectif est de retirer les cellules anormales afin d'empêcher l'évolution vers un cancer.

1.6.2.1. TRAITEMENTS DES LESIONS MALPHIGIENNES

Le traitement va varier selon le grade des lésions. Pour les lésions de bas grade CIN1, le traitement peut aller de la simple surveillance à la destruction par vaporisation laser ou par cryothérapie, à l'exérèse par laser ou à l'anse diathermique. Les traitements destructifs sont réalisés sans anesthésies, contrairement à l'exérèse. L'avantage de l'exérèse est également la possibilité de réaliser un examen anatomopathologique ultérieurement.

Pour les lésions de haut grade CIN2 et CIN3, une surveillance simple n'est pas suffisante et un traitement sera systématique. Réalisée sous anesthésie locale voire générale, la conisation (opération chirurgicale consistant à découper sous forme de cône une partie du col de l'utérus et de la retirer) est généralement le traitement de choix. Selon la méthode (conisation à l'anse diathermique, au laser ou au bistouri) la partie du col retirée sera plus ou moins importante. De plus, si la patiente envisage une grossesse future, l'opérateur essaiera de pratiquer une conisation la moins invasive possible. Enfin, si les lésions de haut grade sont de petites tailles, il sera possible de pratiquer une destruction par vaporisation laser ou par cryothérapie.

Après les traitements de lésions précancéreuses, une surveillance sera indispensable, quelle qu'ait été la lésion.

1.6.2.2. TRAITEMENTS DES LESIONS GLANDULAIRES

Le traitement de ce genre de lésions est plus invasif. En effet, dans l'idéal si la patiente n'envisage pas ou plus de grossesse, le traitement recommandé pour les adénocarcinomes *in situ* est l'hystérectomie, réalisée sous anesthésie générale.

Néanmoins dans le cas où la patiente refuse cette option, une conisation peut suffire à traiter ces lésions. Il existe toutefois un risque de rechute à la suite de ce traitement chirurgical, et un suivi régulier et fréquent devra être réalisé. (59)

1.6.3. TRAITEMENTS DES CANCERS INVASIFS DU COL DE L'UTERUS

Un plan de traitement individuel sera élaboré en fonction de la situation : le stade du cancer, l'état de santé général de la patiente, ses choix, les ressources de l'établissement de santé etc.

Plusieurs options sont alors envisageables, elles sont généralement les suivantes :

- Au stade IA1:

- o Une simple conisation si celle-ci suffit à retirer la zone tumorale
- Une conisation multiple avec parfois un prélèvement de ganglions pelviens pour vérifier la diffusion ou non de cellules cancéreuses

- Au stade IA2:

- Une conisation simple ou multiple
- Une hystérectomie

Aux stades IIA1, IB1 et IB2 :

- Une colpo-hystérectomie élargie (intervention chirurgicale visant à retirer l'utérus, la partie supérieure du vagin ainsi que les paramètres et les ganglions pelviens)
- Une radiothérapie externe associée à une curiethérapie
- Chez les femmes envisageant une grossesse ultérieure, une trachélectomie élargie associée à des traitements radiothérapeutiques ou radiochimiques peut être envisagée

Des stades IB3 à IVA (sauf IIA1) :

 La radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie de l'utérus et du vagin. Le champ de la radiothérapie est défini après prélèvement des ganglions pelviens et leur atteinte ou non par des cellules cancéreuses

- Au stade IVB:

o Une polychimiothérapie éventuellement associée à une thérapie ciblée

 Une radiothérapie pelvienne peut lui être associée afin de réduire les douleurs et les saignements

Les soins palliatifs constituent également un élément essentiel de la prise en charge du cancer afin de soulager les douleurs et les souffrances inutiles causées par la maladie. (59)

1.7. LA PREVENTION DES INFECTIONS A HPV

Ce chapitre, en plus de présenter les HPV d'un point de vue virologique, épidémiologique et clinique montre à quel point les infections à HPV ont un impact de santé publique extrêmement élevé, et ceci aussi bien en France que dans le reste du monde.

Ce chapitre présente également les moyens à disposition pour prévenir et traiter les infections à HPV et donc les pathologiques qui en découlent. La prévention secondaire étant assurée par des campagnes de dépistage chez la femme ainsi que différentes tests diagnostiques en cas de suspicion d'infection, la prévention primaire de la transmission de MST de manière générale se repose souvent sur l'information de l'utilisation de préservatifs chez un public jeune.

Néanmoins, le préservatif ne couvrant pas l'entièreté des parties génitales et la mésinformation des modes de transmission annexes des HPV (notamment le rapport sexuel sans pénétration), font du préservatif un outil de protection modéré face aux infections à HPV.

La prévention primaire joue un rôle central dans la lutte des infections et des pathologies à HPV. C'est pourquoi les prochains chapitres se concentreront sur l'outil principal de prévention des maladies à HPV, et son impact sur l'évolution de ces pathologies : le vaccin prophylactique à HPV Gardasil®.

2. GARDASIL®

2.1. PRESENTATION

Le laboratoire Merck MSD vaccins produit et commercialise les vaccins Gardasil®.

En 2006 le laboratoire dépose l'AMM Européenne et commercialise le vaccin Gardasil®. Ce vaccin restera en commercialisation jusqu'au 31 décembre 2020, date à laquelle il sera retiré du marché et remplacé par Gardasil® 9.

Nous allons nous s'intéresser ici uniquement au vaccin Gardasil® 9, non seulement car il est désormais le seul disponible, mais également car dans sa composition il comprend entre autres les quatre souches de l'ancien modèle Gardasil®.

2.2. COMPOSITION ET PRESENTATION DU GARDASIL® 9

La vaccin Gardasil® 9 est un vaccin nonavalent, c'est-à-dire qu'il est composé de neuf types de protéines différentes provenant de neuf souches de Papillomavirus différents.

La composition quantitative et qualitative en principes actifs est résumée dans le tableau ci-dessous :

Principes actifs	Quantité
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 6	30 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11	40 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16	60 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18	40 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 31	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 33	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 45	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 52	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 58	20 microgrammes

Tableau 2. Composition quantitative et qualitative d'une dose de Gardasil® 9

Il est à noter que les quatre première souches (la 6, la 11, la 16 et la 18) sont celles qui entraient dans la composition de l'ancienne forme du Gardasil®.

Les protéines L1 se présentent sous la forme de pseudo particules virales produites sur des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Le Gardasil® 9 comporte également un adjuvant, de l'aluminium sous forme d'hydroxyphosphate sulfate amorphe. Son rôle est double : il est à la fois vecteur de l'antigène mais également immunostimulant. Ainsi, il permet d'augmenter la réponse immunitaire contre cet antigène, tout en diminuant la quantité d'antigène nécessaire dans une dose de vaccin, ainsi que le nombre de doses nécessaires pour un schéma complet.

Le Gardasil® 9 se présente sous forme de seringue unidose de 0.5mL.

2.3. INDICATIONS ET SCHEMA VACCINAL

2.3.1. INDICATIONS DU GARDASIL® 9

Son action est prophylactique : il permet au système immunitaire d'apprendre à se défendre contre les infections virales avant que l'organisme ne rencontre ces virus en condition réelle.

Le Gardasil® 9 récupère en partie les indications du Gardasil® quadrivalent, tout en les étendant, car il vise les souches d'HPV les plus mises en causes dans les cancers du col de l'utérus (notamment les souches HPV 16 et 18) mais il prévient aussi d'autres pathologies comme les verrues génitales.

Ce vaccin est donc indiqué dans :

- La prévention des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus ;
- La prévention des lésions précancéreuses et du cancer de la vulve et du vagin;
- La prévention du cancer de l'anus ;
- La prévention du condylome acuminé;

Dû(es) aux HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

2.3.2. SCHEMA VACCINAL DU GARDASIL® 9

2.3.2.1. PATIENTS AGES DE 9 A 14 ANS INCLUS A LA PREMIERE INJECTION

Jusqu'en 2019 le schéma recommandé ne différenciait pas de populations par leurs âges, et était de 3 doses. A ce jour pour cette population le schéma vaccinal à deux doses est jugé suffisamment protecteur.

La première dose doit être injectée entre 9 et 14 ans révolus, et la seconde dose entre le 6^{ème} et 12^{ème} mois après la première. On notera ce schéma M0, M6-12. Si cette deuxième dose venait à être injectée moins de 5 mois après la première, une troisième dose doit être administrée au minimum 3 mois après la deuxième.

Le schéma à trois doses M0, M2, M6 reste une alternative possible au choix du professionnel de santé. (60)

2.3.2.2. PATIENTS AGES DE 15 ANS ET PLUS A LA PREMIERE INJECTION

Pour cette population le schéma à trois doses reste celui actuellement recommandé. Il s'administre selon la fréquence suivante : M0, M2, M6 ; avec la deuxième dose administrée au minimum un mois après la première, la troisième au minimum trois mois après la deuxième et l'entièreté du schéma réalisé en moins d'un an. (60)

2.3.2.3. **AUTRES POPULATIONS**

Pour les patients de moins de 9 ans, la tolérance et l'efficacité de Gardasil® 9 n'a pas été évaluée.

Pour les patients immunodéprimés et les patients infectés par le VIH, et appartenant aux catégories d'âges susmentionnées, le schéma à trois doses M0, M2, M6 est celui actuellement recommandé lorsque cela est possible, et l'injection de deux doses est au minima nécessaire (les preuves de l'efficacité d'une dose unique dans ces groupes étant limitées).

Pour les patients ayant reçu au préalable le schéma à trois doses d'un vaccin HPV quadrivalent 6, 11, 16, 18 (qHPV), le schéma M0, M2, M6 peut être réalisé.

2.3.2.4. PERSPECTIVES D'EVOLUTION DES SCHEMAS VACCINAUX

En avril 2022, le *Strategic Advisory Group on Immunization* (SAGE) de l'OMS s'est réuni et a conclu après « analyse des données ayant émergées ces dernières années » qu'une dose unique de vaccin contre les HPV permet d'obtenir une protection comparable à celle des schémas à deux doses.

Le SAGE recommande donc d'utiliser à l'avenir les schémas suivants :

- Un schéma à une ou deux doses pour les patients âgés de 9 à 14 ans ;
- Un schéma à une ou deux doses pour les patients âgés de 15 à 21 ans ;

- Deux doses avec un intervalle de 6 mois pour les patients âgés de 21 ans et plus.

Les bénéfices attendus avec ces schémas sont l'augmentation de la couverture vaccinale et l'amélioration de la prévention contre la maladie, par une facilité à vacciner un plus grand nombre de jeunes patients.

De plus, n'avoir qu'une seule dose à administrer permettrait de diminuer le coût de la vaccination ainsi que celui des ressources nécessaires pour les campagnes de vaccination, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où l'introduction de ces programmes de santé a du mal à se mettre en place.

Enfin, le rattrapage dans les populations concernées pourrait se voir facilité et amélioré.

La recommandation du groupe de travail de l'ONU reste tout de même nuancée, avec la proposition de laisser le choix entre un schéma à dose unique ou double.(61)

2.4. SECURITE VACCINALE

2.4.1. EFFETS INDESIRABLES ATTENDUS

2.4.1.1. PROFIL DE TOLERANCE

Lors de 7 études cliniques sur l'injection de Gardasil® 9 à 0, 2 et 6 mois après inclusion, un suivi par carnet de surveillance pendant les 14 jours suivant chaque injection a été réalisé sur 15 776 sujets (dont 10 495 entre 16 et 26 ans et 5 281 entre 9 et 15 ans). Parmi eux, seulement 0,1% ont interrompu l'étude à cause d'effets indésirables.

Lors d'un essai clinique il a été mis en évidence par comparaison de deux groupes équivalents en quantité (640 versus 570) que le profil de tolérance est équivalent dans les groupes d'âge de 27 à 45 ans et de 16 à 26 ans.(62)

2.4.1.2. <u>EFFETS INDESIRABLES OBSERVES</u>

Dans le tableau suivant se trouvent résumés les effets indésirables au point d'injection et généraux observés chez les jeunes filles et les femmes lors des protocoles étude pivot 001 et GDS01C/009 des études cliniques.

Effet indésirable	Femmes de 16 à	Filles de 9 à 15							
	26 ans	ans							
	(N = 7 071)	(N = 299)							
	%	%							
Effets indésirables au point d'injection (1 à 5 jours après la vaccination)									
Douleur	89,9	89,3							
Œdème	40,0	47,8							
Erythème	34,0	34,1							
Prurit	5,5	4,0							
Ecchymose	1,9	/							
Masse	1,3	/							
Hémorragie	1,0	1,0							
Hématome	0,9	3,7							
Chaleur	0,8	0,7							
Induration	0,8	2,0							
Réaction	0,6	0,3							
Effets indésirables généraux (1 à 15 jours après la vaccination)									
Céphalées	14,6	11,4							
Fièvre	5,0	5,0							
Nausées	4,4	3,0							
Etourdissements	3,0	0,7							
Fatigue	2,3	0,0							
Diarrhée	1,2	0,3							
Myalgie	1,0	0,7							
Douleur oropharyngée	1,0	2,7							
Douleur dans le haut de l'abdomen	0,7	1,7							
Infection des voies respiratoires supérieures	0,1	0,3							
/ Aucun rapport de cet effet indésirable									

Tableau 3. Effets indésirables au point d'injection et généraux liés à la vaccination par Gardasil® 9 et signalés à une fréquence ≥ 1% lors de deux études cliniques (62)

L'incidence et la sévérité des effets indésirables mentionnés sur demande aux patientes des protocoles 001 et 009 et observés dans les 5 jours suivant chacune des doses de Gardasil® 9 sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	Gardasil® 9							
	Après 1	Après 2	Après					
	dose	doses	doses	toute				
				dose				
Femmes de 16 à 26 ans		l						
Effets indésirables au point	N = 7 069	N = 6 997	N = 6 909	N = 7 071				
d'injection								
Douleurs (tous les cas)	70,7	89,9						
Douleur forte	0,7	1,7	2,6	4,3				
Œdème (tous les cas)	12,5	23,3	28,3	40,0				
Œdème grave	0,6	1,5	2,5	3,8				
Erythème (tous les cas)	10,6	18,0	22,6	34,0				
Erythème grave	0,2	0,5	1,1	1,6				
Effets indésirables généraux	N = 6 995	N = 6 913	N = 6 743	N = 7 022				
Température ≥ 37,8 °C	1,7	2,6	2,7	6,0				
Température ≥ 38,9 °C	0,3	0,3	0,4 1,0					
Filles de 9 à 15 ans								
Effets indésirables au point	N = 300	N = 297	N = 296	N = 299				
d'injection								
Douleur (tous les cas)	71,7	71,0	71,0 74,3					
Douleur forte	0,7	2,0	3,0	5,7				
Œdème (tous les cas)	14,0	23,9	36,1	47,8				
Œdème grave	0,3	2,4	3,7	6,0				
Erythème (tous les cas)	7,0	15,5	21,3	34,1				
Erythème grave	0	0,3	1,4	1,7				
Effets indésirables généraux	N = 300	N = 294	N = 295	N = 299				
Température ≥ 37,8 °C	2,3	1,7	3,0	6,7				
Température ≥ 38,9 °C	0	0,3	1,4	1,7				

Tableau 4. Incidence en % et sévérité des effets indésirables mentionnés sur demande et observés dans les 5 jours suivant chacune des doses du Gardasil® 9 lors de deux études cliniques (62)

Une étude clinique non contrôlée a été menée auprès de 1 394 garçons et hommes (protocole 003), les effets indésirables mentionnés dans cette population de 16 à 26 ans sont présentés dans le tableau suivant.

	Gardasil® 9
Garçons et hommes de 16 à 26 ans	N = 1 394
Effets indésirables mentionnés sur demande spécifique (1	
à 5 jours après la vaccination, toutes les doses)	
Douleur au point d'injection	63,4
Erythème au point d'injection	20,7
Œdème au point d'injection	20,2
Température buccale ≥ 37,8 °C	4,4
Effets indésirables au point d'injection mentionnés de	
façon générale (1 à 5 jours après la vaccination, toutes les	
doses	
Hypersensibilité au point d'injection	1,0
Prurit au point d'injection	1,0
Effets indésirables généraux mentionnés de façon	
générale (1 à 15 jours après la vaccination, toutes doses)	
Céphalées	7,3
Fièvre	2,4
Fatigue	1,4
Etourdissements	1,1
Nausées	1,0
Garçons de 9 à 15 ans	N = 662
Effets indésirables mentionnés sur demande spécifique (1	
à 5 jours après la vaccination, toutes doses	
Douleur au point d'injection	70,2
Erythème au point d'injection	24,2
Œdème au point d'injection	26,0
Température buccale ≥ 37,8 °C	10,0
Effets indésirables au point d'injection mentionnés de	
façon générale (1 à 5 jours après la vaccination, toutes les	
doses	
Hématome au point d'injection	1,2

Induration au point d'injection	1,1		
Effets indésirables généraux mentionnés de façon générale (1 à 15 jours après la vaccination, toutes les			
doses)			
Céphalées	9,1		
Fièvre	8,6		
Nausées	1,2		

Tableau 5. Incidence en % des effets indésirables mentionnés sur demande et observés par les garçons et hommes de 9 à 15 ans et de 16 à 26 ans après vaccination de Gardasil® 9 (62)

2.4.1.3. <u>EFFETS INDESIRABLES GRAVES DANS LES ETUDES</u> CLINIQUES

Sur les 15 778 patients suivis lors des études cliniques sur l'innocuité de l'injection du vaccin Gardasil® 9, 356 participants ont signalé un effet indésirable grave. Ceci représente 2,3 % de la population totale des études. Parmi eux, 4 patients ont signalé au moins un effet indésirable grave s'étant révélé lié au vaccin. Ils comprennent de la fièvre, des céphalées, une réaction allergique et une crise d'asthme.

Aucun décès lié au vaccin n'a été signalé lors des études.(62)

2.4.2. EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES

Une revue de plus de 100 études et prenant en compte plus de 2,5 millions de sujets vaccinés dans 6 pays différents en 2018 n'a pas relevé de surrisque d'effets indésirables graves lors d'une vaccination avec le Gardasil® 9 comparé à la vaccination avec le Gardasil® quadrivalent.(62)

Parallèlement l'ANSM a rendu un rapport pharmaco épidémiologique concemant les vaccins anti-HPV (Gardasil® 9, Gardasil®, Cervarix®) et le risque de survenue de maladies auto-immunes (MAI). Sur un suivi sur cinq années de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans réparties en deux groupes « Vaccinées » et « Non exposées » avec les proportions 33% / 67%, 3 974 cas de MAI ont été identifiés au total (2 978 chez les non vaccinées contre 996 chez les vaccinées). Toutes MAIs confondues, l'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative de surrisque de survenue de MAI. L'ANSM s'est également intéressée plus particulièrement à deux pathologies pour lesquelles une association significative entre leur survenue et la vaccination

anti-HPV a été mise en évidence : les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) et le Syndrome de Guillain-Barré (SGB). (62)

Cette association était particulièrement marquée pour le SGB puisque la fréquence de survenue était quadruplée dans la population de jeunes filles vaccinées. Toutefois ce résultat n'implique pas que tous les cas de SGB sont consécutifs à la vaccination anti-HPV. Dans l'hypothèse d'une relation causale, le nombre de cas attribuables à la vaccination anti-HPV s'élèverait à 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes filles vaccinées. (63)

De plus, cette possible association est à mettre en regard d'études similaires ne montrant pas d'augmentation de survenue de ce syndrome chez les personnes vaccinées, d'autant plus qu'il s'agit de la première étude pharmaco-épidémiologique suggérant une association entre la vaccination anti-HPV et un MAI. Enfin, il est à rappeler que même si cette association pouvait être établie, l'augmentation du nombre de cas de SGB suite à une vaccination anti-HPV n'est que très peu significative comparée à la prévalence de SGB dans la population générale s'élevant à 1 pour 100 000 habitants. Ces données ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque apportée par l'impact en santé publique du Gardasil® 9.(63)

Concernant les MICI, la faible association observée fut considérée comme possiblement liée à une causalité inverse ou par des facteurs confondants ou hasardeux. De plus, la littérature ne suggère pas de facteur de surrisque de manière générale entre vaccination et apparition de MICI.(63)

2.5. AVANCEES SANITAIRES DU GARDASIL® 9

Le passage au vaccin Gardasil® nonavalent, avec l'ajout des génotypes viraux 33, 35, 45, 52 et 58, a permis de couvrir 19% de cancers cervicaux supplémentaires que le vaccin quadrivalent. Le Gardasil® 9 a montré une meilleure prévention des lésions pré-cancéreuses CIN I, CIN II et CIN III que ses prédécesseurs.(62)

Il a été également montré que l'introduction de la vaccination dans la population masculine générale eut un effet grandement significatif sur la réduction des primo-infections par HPV, et un effet significatif sur la diminution des infections anales persistantes à HPV ainsi que sur la prévention des lésions intraépithéliales anales de haut grade. (62)

3. ETAT DES LIEUX DE LA VACCINATION

3.1. COUVERTURE VACCINALE EN EUROPE

3.1.1. **FRANCE**

Année de	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
naissance												
Couverture	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4	34,9	40,7	45,8
1 dose à 15												
ans												
Couverture	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	27,9	32,7	37,4	41,5
schéma												
complet* à												
16 ans												
* Correspond à 3 doses pour les sujets nés avant 2000 et à 2 doses ensuite												

Tableau 6. Couverture vaccinale en % contre les papillomavirus chez les jeunes filles françaises (SNIIRAM ; (64))

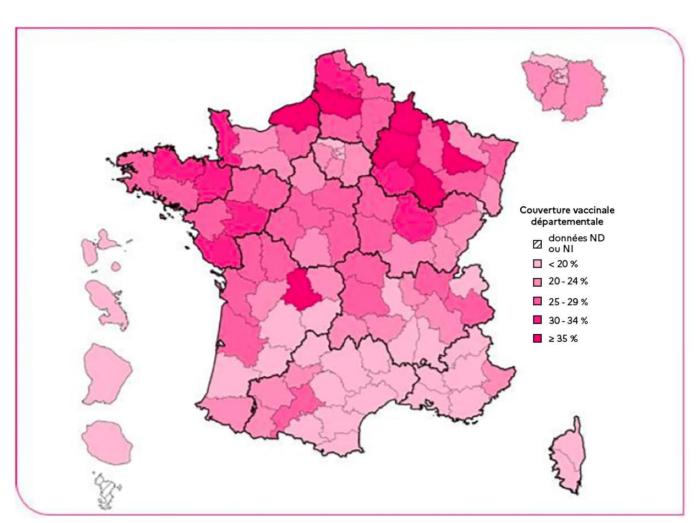


Figure 19. Couverture vaccinale contre les papillomavirus par départements en France – 2018 (52)

En 2021, le taux moyen de couverture vaccinale avec un schéma complet chez les jeunes filles de 16 ans ne s'élève qu'à 37,4 %.

Chez les garçons, la couverture vaccinale est de 11,4% pour la première dose à 15 ans en 2022 versus 5,6% en 2021

En plus d'être faible comparée à de nombreux autres pays similaires à la France en termes économiques et sociaux, cette couverture vaccinale est inégale en France. Une majorité des départements français était en dessous de 20 % de couverture vaccinale des populations cibles en 2018.

Au printemps 2023, il a été annoncé une généralisation de la vaccination gratuite contre les HPV à tous les collégiens en s'appuyant sur plusieurs expérimentations régionales ainsi que sur les résultats positifs rapportés dans les pays qui ont vacciné dans les établissements scolaires. Dans la région Grand Est, l'expérimentation menée a montré une augmentation des taux de couverture vaccinale des élèves, passant de 9% à 27% la première année et de 14% à 31% la seconde.(65)

Ainsi à la rentrée de septembre 2023, les collégiens en classe de 5e auront la possibilité de se faire vacciner gratuitement contre les cancers liés aux papillomavirus humains. Cette vaccination reste uniquement recommandée et possible pour ces élèves, elle n'est en aucun cas obligatoire et un accord parental sera nécessaire.

L'objectif visé est d'atteindre une couverture vaccinale de 80% à l'année 2030, taux déjà presque atteint dans d'autres pays comme l'Australie, la Suède ou la Grande-Bretagne.

3.1.2. GRANDE-BRETAGNE

En Grande-Bretagne, le programme d'immunisation des adolescents aux HPV est construit au niveau scolaire (avec des alternatives pour les enfants non scolarisés). Cela permet un suivi en temps réel pour l'agence nationale de santé britannique de l'évolution au cours des années de la vaccination.

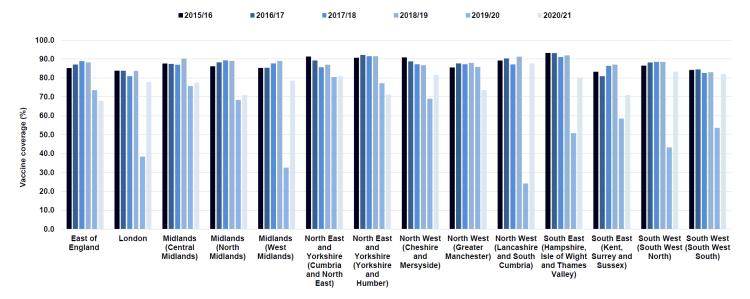


Figure 20. Couverture vaccinale en % de la primo-injection de Gardasil® et Gardasil® 9 par la NHS aux jeunes filles entre 2015 et 2021 (66)

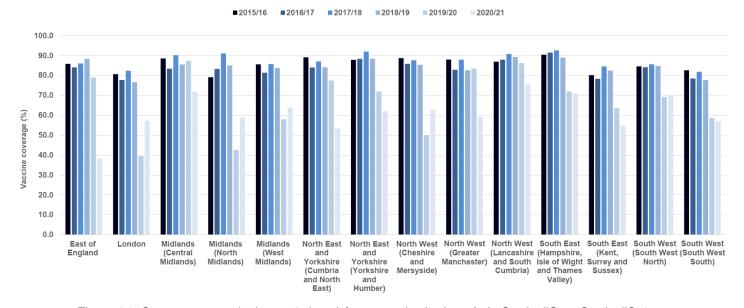


Figure 21. Couverture vaccinale en % du schéma complet (2 doses) de Gardasil® et Gardasil® 9 par la NHS aux jeunes filles entre 2015 et 2021 (66)

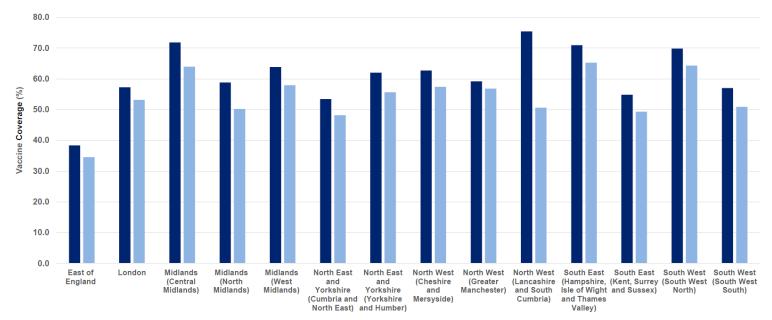


Figure 22. Couverture vaccinale en % du schéma complet (2 doses) d'une cohorte de jeunes filles et d'une cohorte de jeunes hommes par la NHS en 2020-2021 (66)

Il ressort de ces données (figures 20, 21 et 22) que la couverture vaccinale est globalement en augmentation au Royaume-Uni au cours de ces six demières années, aussi bien pour l'initiation d'un schéma vaccinal que pour la complétude du cycle.

De plus, dans toutes les régions dans lesquelles nous possédons des données le pourcentage de jeunes filles vaccinées contre le HPV est nettement plus élevé que celui de jeunes hommes vaccinés.

Le cas de nos voisins outre-Manche est ici exposé pour mettre en avant à quel point la France a du retard sur les taux de vaccination contre les papillomavirus humains.

3.1.3. <u>AUTRES PAYS D'EUROPE</u>

Depuis l'année 2018, l'intégralité des pays d'Europe a introduit un programme de vaccination anti-HPV au niveau national. La France ne fait pas exception à l'inclusion des garçons dans ces programmes de vaccination.

En revanche, de nombreuses nations européennes nous devancent sur le taux de couverture vaccinale. En effet des taux supérieurs à 60% sont relevés en Grande-Bretagne, en Autriche, dans les pays scandinaves, ou encore au Portugal, en Espagne, dans les Flandres belges, en Islande, en Hongrie et à Malte.(67)

3.2. COUVERTURE VACCINALE EN AMERIQUE

Aux Etats-Unis, l'introduction dans le système de santé de la vaccination contre les HPV fut bien plus lente que dans les autres pays ayant un accès similaire à cette vaccination. La couverture vaccinale y augmente avec l'année de naissance, avec en comparaison à l'âge de 13 ans une couverture vaccinale de 19,9% des femmes nées en 1998 contre 62,6% de celles nées en 2006. (68)

Aux Etats-Unis, malgré un système de santé différent du système français auquel nous sommes habitués, le programme de vaccination par Gardasil® des enfants de moins de 18 ans leur permet une vaccination sans aucun coût s'ils n'ont pas d'assurance.

Si la majorité des assurances américaines prennent en charge la vaccination par Gardasil® 9, le prix à payer pour un schéma 2 ou 3 doses s'élève à 250 dollars, soit environ 225€, un prix similaire au prix français.

3.3. COUVERTURE VACCINALE EN AUSTRALIE

En 2007 l'Australie fut un des premiers pays au monde à mettre en place un programme national de vaccination contre les HPV (NHVP), dans un premier temps uniquement pour les femmes. Six ans plus tard, leur programme a été étendu aux hommes. Ce programme utilisait à l'époque le vaccin quadrivalent Gardasil® en schéma à trois doses. Depuis 2018, il a été remplacé par le schéma à deux doses utilisant Gardasil® 9.

La transition entre ces deux méthodes de vaccination devrait avoir pour conséquence de diminuer de 10% le risque de développer des lésions précancéreuses chez les sujets vaccinés avec le nouveau schéma.

Aujourd'hui leur taux de couverture vaccinale figure en tête du classement mondial avec en 2019 une proportion de femmes vaccinées de 80%, et 76% chez les hommes.(69)

3.4. COUVERTURE VACCINALE EN AFRIQUE

L'Afrique sub-saharienne rassemble 80% des cas de cancers du col de l'utérus. Ce cancer est le second plus fréquent dans la population féminine africaine, avec une estimation de 372 millions de femmes âgées d'au moins 15 ans et estimées à risque de développer un cancer du col de l'utérus. (70,71)

Dans des régions du monde à faible ou moyen développement, comme notamment l'Afrique de l'Est, le taux de femmes infectées à HPV à haut risque est de 42,2% contre 22,6% dans les pays à plus haut développement.

Les freins à l'approbation des programmes de vaccination et les difficultés liées à la mise en place de vaccinations globales dans ces zones n'a permis le support de pays à plus haut développement qu'à partir de 2017. (68)

3.5. EVOLUTION DE L'INCIDENCE DES PATHOLOGIES A HPV

En Australie, depuis l'instauration du programme national de vaccination ainsi que du programme de suivi par frottis cervicaux (NCSP), il a été mis en avant qu'entre 1991 et 2018 l'incidence annuelle de cancers du col de l'utérus a chutée d'environ 50% chez les femmes de plus de 25 ans.

De plus, le changement de schéma vaccinal instauré en 2018 devrait leur permettre de diminuer la fréquence des suivis par frottis cervicaux chez les femmes vaccinées par Gardasil® 9 : le NCSP prévoit de passer d'un frottis tous les 5 ans comme c'est le cas aujourd'hui à deux frottis sur la période d'âge 25-70 ans dans le meilleur des cas (hors co-infection par une autre IST par exemple).

En supposant un maintien d'une vaccination comparable à celle d'aujourd'hui dans ce pays, et la poursuite des dépistages des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus, il est à prévoir une diminution de 4 pour 100 000 nouveaux cas par an. Avec un tel niveau de protection, il est estimé que le cancer du col de l'utérus ne serait plus un problème de santé publique en Australie dans les vingt prochaines années.(72)

Dans les pays européens pour lesquels la couverture vaccinale s'élève à plus de 60% chez les jeunes filles l'analyse de leurs programmes de vaccination met en avant une réduction de 83% (IC [75%-89%]) des différents types de verrues génitales ainsi qu'une réduction de 51% (IC [42%-58%]) des lésions précancéreuses

du col de l'utérus dans la population de jeunes filles de 15 à 19 ans ; et de 31% (IC [16%-43%]) chez les femmes de 20 à 24 ans.(67)

Avec le Gardasil® 9, on peut maintenant espérer atteindre au niveau mondial une protection allant jusqu'à 90% contre les cancers du col de l'utérus, les verrues génitales et les carcinomes, jusqu'à 70-85% contre les lésions précancéreuses à haut risque de cancer, et jusqu'à 90% contre les carcinomes anaux. (73)

Des études sur la population australienne ont mis en avant une nette diminution de la prévalence des lésions de haut-grade du col de l'utérus chez les personnes vaccinées. Cette diminution est attendue au point de vue global sur toute la population du pays en combinant des programmes de vaccination au Gardasil® 9 avec des techniques de dépistage de plus en plus performantes comme la recherche d'ADN viral. Ainsi, alors que de nombreux pays font face à leurs propres freins et barrières à la vaccination, le modèle australien montre comment la gestion de ce problème de santé publique peut amener à une réduction de l'incidence des cancers liés à HPV, la morbidité et la mortalité des pathologies virales, lorsque de hauts taux de couverture vaccinales sont atteints sur la globalité d'une population. (68)

Toujours en Australie, dans la population masculine, le maintien d'un haut taux de vaccination a été associé à une réduction significative des infections HPV à haut risque. Cette immunité de groupe de la population masculine a permis également d'avoir un impact positif sur la diminution des pathologies féminines liées aux infections à HPV. Inversement, la diminution significative des anomalies anogénitales masculines chez les australiens non vaccinés a pu être attribuée au taux de couverture vaccinal très élevé de la population féminine et donc à la diminution des taux de transmission des virus HPV. (74)

La diminution des pathologies provoquées par les infections à HPV chez les femmes sera accélérée par une couverture vaccinale suffisante chez les jeunes garçons en participant à la baisse globale de la transmission des virus. De plus d'un point de vue sociétal, cette vaccination des garçons participera à une réduction des inégalités hommes-femmes dans le domaine de la prévention et de la santé.

Aux Etats-Unis, une étude de 2020 a estimé que les nouveaux cas de cancers du col de l'utérus pourraient décroître jusqu'à 4 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an d'ici les années 2040. Ce modèle prévoit néanmoins une telle diminution si une augmentation du dépistage des cancers du col de l'utérus accompagne l'augmentation de la vaccination. De telles études montrent l'importance du maintien

d'un dépistage régulier en plus d'un bon programme de vaccination afin d'atteindre une réduction significative de l'impact des pathologies à HPV.(68)

3.6. L'AVENIR DE LA VACCINATION ANTI-HPV

L'impact de la vaccination par le Gardasil® sur la prophylaxie des maladies liées aux infections à HPV n'est plus à démontrer. L'avenir se tourne donc logiquement vers la recherche de vaccins thérapeutiques.

Des thérapeutiques utilisant *Listeria monocytogenes* comme vecteur pour déclencher une réponse immunitaire contre le proto-oncogène E7, en augmentant la réponse à lymphocytes T CD4+ et CD8+, sont déjà en cours de développement pour le traitement de cancers du col de l'utérus. Cette approche est similaire aux vaccins peptidiques déjà utilisés dans le traitement des cancers du vagin et de la vulve, utilisant également une réponse immunitaire contre les proto-oncogènes E6 et E7. La recherche se tourne également vers des vecteurs viraux ou les plasmides de synthèse afin de stimuler cette réponse immunitaire à lymphocytes T. (68)

4. LE VACCIN GARDASIL® 9 A L'OFFICINE

4.1. SMR ET ASMR

Dans son avis de décembre 2019 concemant l'indication de l'AMM du Gardasil® 9 dans les populations de filles et de garçons, la HAS a jugé le service médical rendu comme important.

Néanmoins, l'ASMR du Gardasil[®] 9 n'a été évalué que de niveau III (modéré) par la Commission de Transparence de la HAS, même après demande de réévaluation, c'est-à-dire au même niveau que l'ancienne spécialité Gardasil® quadrivalent.

Ceci s'explique compte tenu de l'impact attendu du Gardasil® 9 en termes de prévention primaire sur toutes les pathologies liées à une infection à HPV supérieur à celui du Gardasil® quadrivalent, mais pas nécessairement supérieur lorsqu'on s'intéresse uniquement aux lésions précancéreuses de haut grade dues aux HPV 6, 11, 16 et 18.

De plus, l'ASMR a été ainsi évalué par risque de voir diminuer la prévention secondaire concernant les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus. On parle ici d'un risque de diminution du dépistage par frottis cervico-utérin dans la population féminine qui s'expliquerait par une confiance trop importante dans l'efficacité vaccinale ou un mauvais discours médical.

Il est donc important et nécessaire à l'officine d'assurer un conseil sur la prévention secondaire et un suivi des femmes vaccinées contre les infections à HPV, quel que soit leur âge, afin de s'assurer de leur compréhension de l'utilité et des limites de la vaccination par le Gardasil®.

4.2. LES FREINS A LA VACCINATION

4.2.1. LES FREINS DES PAYS A REVENU ELEVE

Une étude australienne datant de 2019 a mis en avant que les régions de ce pays où les taux de vaccinations contre les HPV sont les plus faibles sont également les zones où l'on retrouve le plus de désinformation et de mésinformation autour de ce sujet sur les réseaux sociaux comme sur X (anciennement Twitter). Une observation similaire a été enregistrée aux Etats-Unis en comparant les différents états.

Il a ainsi pu en être conclu une corrélation plus importante entre les taux de couverture vaccinale en Australie et les mesures d'une potentielle exposition à des informations dérivées de Twitter qu'avec les mesures tirées des données publiques concernant les catégories socio-professionnelles comme l'emploi ou l'éducation. (69)

En France la principale cause du retard de régression des pathologies associées aux infections à HPV, et notamment les cancers du col de l'utérus, est la méfiance de la population vis-à-vis de la vaccination.

En effet une étude de Vaccine Confidence Project de 2016 met en avant que la France se classe en 67^{ème} position dans le monde pour la confiance mise dans la sécurité des vaccins.

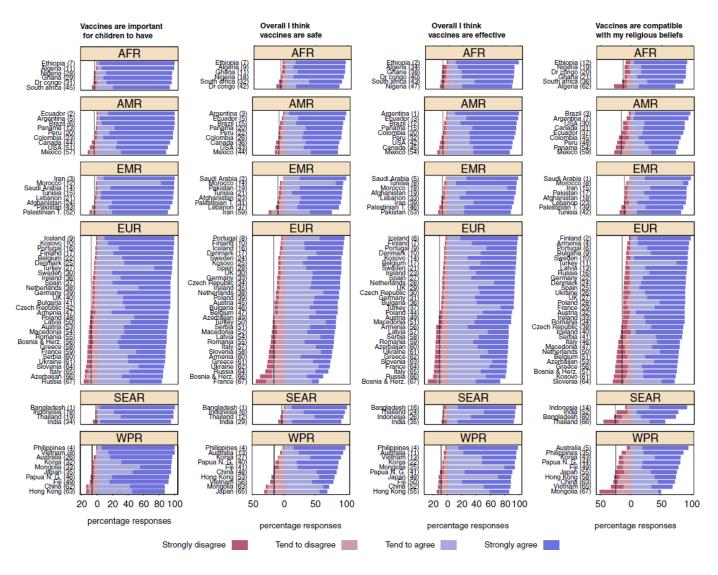


Figure 23. Sondage de populations mondiales par pays sur quatre questions liées à la confiance de la vaccination et son importance en terme de santé publique, selon l'étude de EBioMedicine de 2016 (75)

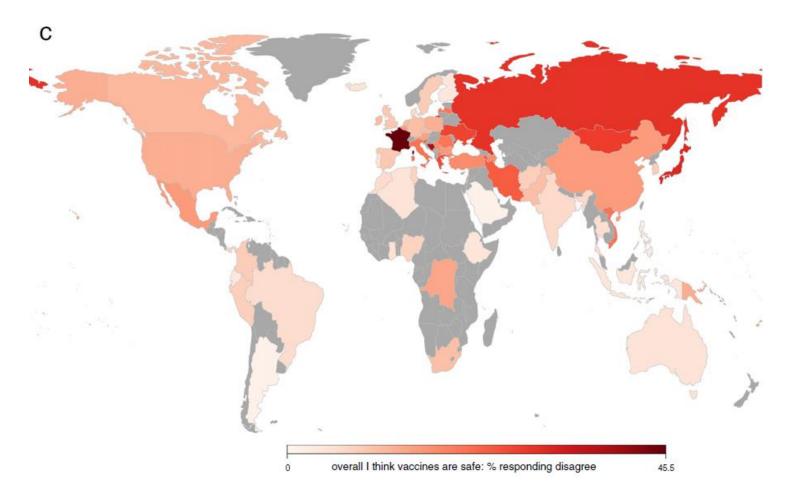


Figure 24. Carte du monde représentant la proportion de personnes en désaccord avec l'idée que les vaccins sont sûrs (75)

Un sondage proposé aux américaines a mis en avant que seulement 29,8% de ces femmes étaient persuadées que le vaccin contre les infections à HPV était efficace dans la prévention du cancer du col de l'utérus, et que deux tiers de ces femmes (63,6% exactement) ne savaient pas si le vaccin pouvait être réellement efficace ou non.

De plus, les taux de vaccination sont plus faibles dans les populations de femmes américaines avec de plus bas niveaux d'éducation et chez les femmes qui n'étaient pas informées des recommandations de vaccination des services de santé.

L'âge auquel la vaccination est proposée est également un frein majeur. Les jeunes filles et les jeunes garçons sont encore trop jeunes pour se rendre seuls chez leur médecin généraliste ou chez un spécialiste, et l'inclusion des parents dans cette relation patient-médecin concernant le sujet parfois délicat de la sexualité de l'enfant peut avoir un impact négatif sur la discussion autour du vaccin. En effet le sujet de cette vaccination est parfois abordé par le médecin traitant à l'occasion d'une visite de l'enfant, avec suffisamment de temps avant l'âge conseillé pour l'acte vaccinal

pour laisser le temps de la réflexion et de la discussion. Néanmoins le jeune âge des filles et des garçons à ce moment peut choquer certains parents qui n'envisagent pas encore la future sexualité de leur enfant.

4.2.2. <u>LES FREINS DES PAYS A REVENU FAIBLE OU</u> INTERMEDIAIRE

Un frein majeur à la vaccination globale d'une population dans les pays moins développés est la féminisation de la vaccination contre les infections à HPV. Ceci s'explique notamment par une méconnaissance des pathologies liées à ces infections et à l'image prédominante du cancer du col de l'utérus. Dans les populations féminines, il persiste également une idée fortement ancrée d'un risque d'infertilité lié à cette vaccination.(71)

Un autre frein à la vaccination, dont l'importance peut varier selon les régions du monde, est l'impact de la religion et des convictions personnelles. A titre d'exemple, les garçons adolescents des états les plus au sud des Etats-Unis et des familles les plus riches et enclines à la pratique religieuse montrent plus de réticence à recevoir la vaccination. C'est un constat qui peut être fait également dans des pays d'Afrique et d'Asie, et varie selon les différentes religions pratiquées.

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, il est difficile de mettre en place un large réseau de vaccination notamment à cause du besoin de réfrigération des vaccins et d'une chaîne du froid particulièrement efficace. Ce problème pourrait être solutionné par l'utilisation de formulations galéniques lyophilisées, ou par une encapsidation des protéines virales résistante à la chaleur. Malheureusement, aucune de ces formulations n'est actuellement disponible pour les vaccins anti-HPV. (68)

4.3. FICHE RESUMEE

GARDASIL® ET HPV

Synthèse finale autour du vaccin et de son impact en santé publique

- Le Gardasil® 9 est aujourd'hui le vaccin le plus complet contre les infections à HPV
 - Il protége contre de nombreuses souches virales dont les plus cancérigènes
 - Une très large majorité de la population sera porteuse d'au moins un HPV au cours de sa vie
- Le Gardasil® 9 est efficace dans la prévention de nombreuses pathologies
 - Il lutte contre l'apparition de cancers
 - Il prévient également l'apparition d'affections bénignes mais invalidantes telles que les condylomes
- Le Gardasil® 9 a prouvé sa sûreté et son efficacité
 - Les vaccins Gardasil® sont distribués et suivis depuis près de 20 ans dans le monde entier
 - Lorsque la couverture vaccinale est suffisamment élevée on observe un véritable recul des pathologies liées aux infections à HPV
- La couverture vaccinale en France reste insuffisante
 - Le Gardasil® 9 est recommandé aux jeunes filles et jeunes garçons entre 9 et 14 ans révolus
 - Un rattrapage est possible, même si son efficacité est accrue lorsque la vaccination est réalisée avant les premiers rapports sexuels
 - Les bénéfices d'une vaccination générale sont vraiment observales au délà de 60% de personnes vaccinées

Une fiche abrégée à destination du pharmacien d'officine et de ses patients

- Importance de la vaccination des jeunes garçons
 - Les infections à HPV touchent aussi bien les hommes que les femmes et cela quelque soit l'orientation sexuelle
 - Les hommes peuvent être porteurs sains mais transmettre le virus à une partenaire féminine, pouvant provoquer par la suite un cancer utérin
- La vaccination au Gardasil® 9 se voit grandement facilitée
 - La possibilité de prescription et de vaccination par le pharmacien d'officine, et ce dès 11 ans est un atout majeur d'augmentation de la couverture vaccinale
 - La calendrier vaccinal est aujourd'hui réduit à un schéma en 2 doses avec entre 6 et 12 mois d'écart
 - Des programmes de vaccination se mettent en place en France, avec une proposition de vaccination aux parents d'élèves collégiens
- La vaccination au Gardasil® 9 est le pilier d'un système de prévention
 - L'utilisation de préservatif lors des rapports ne protège pas totalement de la transmission des HPV
 - Il est important de rappeler que la vaccination s'accompagne d'un suivi par frottis cervicaux tout au long de la vie des patientes
 - Le Gardasil® 9 est avant tout un outil médical préventif de maladies graves plutôt qu'une lutte contre des MST
- Le vaccin Gardasil® 9 s'adresse à toute la population
 - Les récentes extensions de recommandations du vaccin permettent de ne pas stigmatiser les orientations et les pratiques sexuelles
 - Ceci permet également de faciliter l'accès à la vaccination dès le début de l'adolescence

Document issu de la thèse " HPV et Gardasil® : Taux de couverture vaccinale et impact sur les pathologies associées" - Damien CARON

CONCLUSION

Les pathologies à virus HPV continuent de toucher une partie importante de la population mondiale. Bien que nous disposions de nombreux outils diagnostiques et thérapeutiques permettant de grandement diminuer la fatalité d'une infection persistante s'exprimant cliniquement, la principale arme dans la lutte contre ce fléau de santé publique est la vaccination, notamment avec le vaccin Gardasil® 9.

Nous avons ainsi pu voir que le vaccin Gardasil® 9 présente comme son prédécesseur Gardasil® qHPV un profil de sécurité et de tolérance plus que rassurant, ne remettant en aucun cas en cause sa balance bénéfice/risque.

Les pays tels que l'Australie ayant instauré depuis plus de 15 ans des programmes de vaccination et encourageant largement la vaccination, avec une population ouverte aux arguments scientifiques et médicaux, présentent aujourd'hui des profils de protection de la population générale particulièrement bons. On y observe un réel recul de la morbidité des pathologies à HPV. A l'inverse, les pays du monde ayant accumulé un retard dans leur vaccination à grande échelle affichent des résultats bien moins intéressants. Dans ces pays, comme en France, les pathologies à HPV restent donc encore aujourd'hui un problème majeur de santé publique évitable aux vues des outils à notre disposition.

Néanmoins, malgré une réticence générale de la population à la vaccination, et un retard affiché comparé à nos voisins européens ou à d'autres pays *leaders* sur la couverture vaccinale, de nombreux moyens sont aujourd'hui mis en œuvre pour favoriser cette prévention primaire si efficace. Le pharmacien d'officine est un acteur majeur de l'augmentation de la couverture vaccinale, il a pour mission de faire entendre aux patients les bénéfices d'une vaccination à grande échelle, d'informer sur le fonctionnement du rideau défensif contre les infections d'une population protégée, ainsi que sur la sécurité et de la tolérance de la vaccination. Il participe également à la réalisation pratique de la vaccination par la prescription et la réalisation de l'acte vaccinal directement en officine, et ceci dans la tranche d'âge idéale pour les patients avec la diminution de l'âge minimum auquel il peut vacciner. Le pharmacien a donc tous les outils en main pour augmenter la couverture vaccinale en France et faire reculer les infections à HPV.

Bibliographie

- 1. Launay O. Prix Nobel de Médecine 2008 (Harald zur Hausen): Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. médecine/sciences. nov 2008;24(11):981-2.
- 2. Initiation à la virologie [Internet]. [cité 8 oct 2020]. UCLOUVAIN FDP Virologie. Disponible sur: https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/papillomavirus
- 3. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. Clin Sci. 1 sept 2017;131(17):2201-21.
- 4. Trus BL, Roden RBS, Greenstone HL, Vrhel M, Schiller JT, Booy FP. Novel structural features of bovine papillomavirus capsid revealed by a three-dimensional reconstruction to 9 Å resolution. Nat Struct Biol. 1 mai 1997;4(5):413-20.
- 5. Cecilia Johansson & Stefan Schwartz. Regulation of human papillomavirus gene expression by splicing and polyadenylation. 2013;
- 6. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. Virology. févr 2015;476:341-4.
- 7. Epitheliums.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: http://www.epathologies.com/acad/intros/Epitheliums.pdf
- 8. J.W. Sellors; R. Sankaranarayanan. Centre international de recherche sur le cancer. [cité 16 nov 2020]. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales: Manuel à l'usage des débutants. Disponible sur: https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2
- 9. Mariana Ruiz Villareal. Pinocytosis.
- 10. Ozbun MA. Human Papillomavirus Type 31b Infection of Human Keratinocytes and the Onset of Early Transcription. J Virol. 15 nov 2002;76(22):11291-300.
- 11. Sanders CM, Stenlund A. Recruitment and loading of the E1 initiator protein: an ATP-dependent process catalysed by a transcription factor. EMBO J. 1 déc 1998;17(23):7044-55.
- 12. Sanders CM, Stenlund A. Transcription Factor-dependent Loading of the E1 Initiator Reveals Modular Assembly of the Papillomavirus Origin Melting Complex. J Biol Chem. févr 2000;275(5):3522-34.
- 13. Dreer M, van de Poel S, Stubenrauch F. Control of viral replication and transcription by the papillomavirus E8[^]E2 protein. Virus Res. mars 2017;231:96-102.
- 14. Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. Virology. 5 juin 2011;414(2):153-63.
- 15. McBride AA. The Papillomavirus E2 Proteins. Virology. oct 2013;445(0):57-79.

- 16. Iftner T, Haedicke-Jarboui J, Wu SY, Chiang CM. Involvement of Brd4 in different steps of the papillomavirus life cycle. Virus Res. 2 mars 2017;231:76-82.
- 17. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of Host Immune Defenses by Human Papillomavirus. Virus Res. 2 mars 2017;231:21-33.
- 18. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. Viruses. 16 juill 2015;7(7):3863-90.
- 19. Wu SY, Lee AY, Hou SY, Kemper JK, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. Brd4 links chromatin targeting to HPV transcriptional silencing. Genes Dev. 1 sept 2006;20(17):2383-96.
- Smith JA, White EA, Sowa ME, Powell MLC, Ottinger M, Harper JW, et al. Genome-wide siRNA screen identifies SMCX, EP400, and Brd4 as E2-dependent regulators of human papillomavirus oncogene expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 23 févr 2010;107(8):3752-7.
- 21. Smith JA, Haberstroh FS, White EA, Livingston DM, DeCaprio JA, Howley PM. SMCX and components of the TIP60 complex contribute to E2 regulation of the HPV E6/E7 promoter. Virology. nov 2014;0:311-21.
- 22. Oldak M, Smola H, Aumailley M, Rivero F, Pfister H, Smola-Hess S. The Human Papillomavirus Type 8 E2 Protein Suppresses β4-Integrin Expression in Primary Human Keratinocytes. J Virol. oct 2004;78(19):10738-46.
- 23. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins. Virology. oct 2013;445(1-2):138-68.
- 24. Vande Pol SB, Klingelhutz AJ. Papillomavirus E6 oncoproteins. Virology. oct 2013;445(1-2):115-37.
- 25. Stoler MH, Rhodes CR, Whitbeck A, Wolinsky SM, Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus type 16 and 18 gene expression in cervical neoplasias. Hum Pathol. févr 1992;23(2):117-28.
- 26. Stoler MH, Wolinsky SM, Whitbeck A, Broker TR, Chow LT. Differentiation-linked human papillomavirus types 6 and 11 transcription in genital condylomata revealed by in situ hybridization with message-specific RNA probes. Virology. 1989 Sep;172(1):331-40. doi: 10.1016/0042-6822(89)90135-9. PMID: 2549716.
- 27. Thomas JT, Hubert WG, Ruesch MN, Laimins LA. Human papillomavirus type 31 oncoproteins E6 and E7 are required for the maintenance of episomes during the viral life cycle in normal human keratinocytes. Proc Natl Acad Sci. 20 juill 1999;96(15):8449-54.
- 28. Wang HK, Duffy AA, Broker TR, Chow LT. Robust production and passaging of infectious HPV in squamous epithelium of primary human keratinocytes. Genes Dev. 15 janv 2009;23(2):181-94.
- 29. Huh K, Zhou X, Hayakawa H, Cho JY, Libermann TA, Jin J, et al. Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncoprotein Associates with the Cullin 2 Ubiquitin Ligase Complex, Which Contributes to Degradation of the Retinoblastoma Tumor Suppressor. J Virol. 15 sept 2007;81(18):9737-47.

- 30. Helt AM, Galloway DA. Destabilization of the Retinoblastoma Tumor Suppressor by Human Papillomavirus Type 16 E7 Is Not Sufficient To Overcome Cell Cycle Arrest in Human Keratinocytes. J Virol. 1 août 2001;75(15):6737-47.
- 31. Zhang B, Chen W, Roman A. The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. :6.
- 32. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infection-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-le-depistage
- 33. Esculape. Papillomavirus (HPV): mode de transmission [Internet]. Disponible sur: https://www.esculape.com/gynecologie/ascus.html
- 34. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 1 mars 2018;33(3):263-74.
- 35. Le col de l'utérus Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus
- 36. Vacher-Lavenu, M C. "[Histology and Cytology of Cervical Cancers]." La Revue du praticien 51.13 (2001): 1417–1423. Print.
- 37. Benchabane S, Routiot T, Muhlstein J, Bouin T. Condylomatoses vulvovaginales et périnéales pendant la grossesse. Rev Sage-Femme. sept 2011;10(4):147-51.
- 38. Dermato-Info. dermato-info.fr. [cité 10 janv 2023]. les condylomes. Disponible sur: https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/les-condylomes
- 39. Orphanet: Epidermodysplasia verruciformis [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8531&Disease(s)/group%20of%20diseases=E pidermodysplasia-verruciformis&title=Epidermodysplasia%20verruciformis&search=Disease_Search_Simp le&ChdId=0
- 40. Papillomatose laryngée | AP-HM [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: http://fr.ap-hm.fr/site/orl-pediatrique/soins/larynx-papillomatose
- 41. Vaincre la Papillomatose Respiratoire Récurrente La Papillomatose [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: https://www.vaincreprr.fr/la-papillomatose/
- 42. Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer
- 43. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2023]. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus

- 44. Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-luterus
- 45. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis The Lancet Global Health [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(23)00305-4/fulltext#%20
- 46. HPV: un tiers des hommes infectés au niveau mondial, leur intégration dans la prévention plus que jamais nécessaire | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://zimbra.univ-lille.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr_FR&id=6643&part=2
- 48. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. Vaccine. nov 2013;31:I1-31.
- 49. Hépatites Info Service [Internet]. 2019 [cité 10 janv 2023]. Chiffres clés en France. Disponible sur: https://www.hepatites-info-service.org/quelques-chiffres-sur-les-hepatites-en-france/
- 50. VIH/sida [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida
- 51. Maladies et infections sexuellement transmissibles [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mst-ist/maladies-infections-sexuellement-transmissibles
- 52. Les arguments clés sur la vaccination contre les cancers liés aux papillomavirus humains (HPV) Le point sur [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Le-point-sur/Arguments-cles-sur-la-vaccination-contre-les-cancers-HPV
- 53. Dépister le cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/frottis-hpv-depistage
- 54. Comment se déroule un frottis du col utérin ? [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/artois/assure/sante/examen/gynecologie/deroulement-frottis-coluterin
- 55. Janier M. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles. Ann Dermatol Vénéréologie. nov 2016;143(11):701-2.
- 56. Canada A de la santé publique du. Le virus du papillome humain (VPH) et les hommes : Questions et réponses [Internet]. 2007 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/vph-hommes-questions-reponses.html
- 57. Le Human Papillomavirus (HPV), c'est quoi? | depistage.be ✓ [Internet]. depistage.be. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://depistage.be/ist/hpv/
- 58. mpedia.fr [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Papillomavirus humain (HPV): aussi une affaire d'homme. Disponible sur: https://www.mpedia.fr/art-papillomavirus-homme/

- 59. WHO: Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer
- 60. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
- 61. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer
- 62. Monographie du Gardasil 9 [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=fre&code=92136
- 63. APMnews Vaccins anti-HPV et maladies auto-immunes: pas de surrisque global, mais un risque quadruplé de syndrome de Guillain-Barré [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/freestory/0/265156/vaccins-anti-hpv-et-maladies-auto-immunes-pas-de-surrisque-global%2C-mais-un-risque-quadruple-de-syndrome-de-guillain-barre
- 64. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age
- 65. Papillomavirus : vaccination généralisée à la rentrée 2023 pour les élèves de 5e [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16438
- 66. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females and males in England: 2020 to 2021. 2020;15(20):16.
- 68. Rosalik K, Tarney C, Han J. Human Papilloma Virus Vaccination. Viruses. 8 juin 2021;13(6):1091.
- 69. Dyda A, Shah Z, Surian D, Martin P, Coiera E, Dey A, et al. HPV vaccine coverage in Australia and associations with HPV vaccine information exposure among Australian Twitter users. Hum Vaccines Immunother. 12 avr 2019;15(7-8):1488-95.
- 70. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. déc 2021;22(1):661.
- 71. Deignan C, Swartz A, Cooper S, Colvin CJ. Stakeholders' Understandings of Human Papillomavirus (HPV) Vaccination in Sub-Saharan Africa: A Rapid Qualitative Systematic Review. Vaccines. 12 mai 2021;9(5):496.
- 72. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. Lancet Public Health. janv 2019;4(1):e19-27.
- 73. HPV: la maladie et le vaccin [Internet]. 2023 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/hpv

- 74. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. Nat Rev Cancer. avr 2018;18(4):240-54.
- 75. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. EBioMedicine. oct 2016;12:295-301.

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2023/2024

Nom: CARON

Prénom : Damien

Titre de la thèse : Gardasil® et HPV : Taux de couverture vaccinale et incidence sur les pathologies associées

Mots-clés: Papillomavirus, HPV, cancer du col de l'utérus, vaccination anti-HPV, Gardasil®9, couverture vaccinale, efficacité, officine

Résumé:

La vaccination anti-HPV n'a plus à démontrer son profil de tolérance et sa sécurité. De nombreux pays vaccinent désormais largement avec le Gardasil® et son efficacité commence à se faire ressentir dans ces zones à large vaccination.

Néanmoins, en France, nous accumulons toujours un retard significatif comparé à nos voisins et aux autres pays *leaders* sur la vaccination. De nombreux moyens sont mis en œuvre en France afin de favoriser cette vaccination de la population générale, le but étant de faire régresser au plus vite et le plus largement possible les pathologies conséquentes à une infection à HPV.

Membres du jury:

Président : GOFFARD Anne, Professeur des Universités en Virologie – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : BERTIN Benjamin, Professeur des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : MITOUMBA Fabrice, Maître des conférences associé à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : TALARCZYK Béatrice, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire Pharmacie TALARCZYK à Grenay