

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 17 décembre 2025
Par Mme Marie Lebecque**

Titre

Impact de la vaccination anti-HPV chez les filles et les garçons en France et dans le Monde : les clefs pour y répondre en pharmacie d'officine



Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie – UFR3S – Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie – UFR3S – Université de Lille

Assesseur(s) : Madame GRANRY Solène, Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Calais

Monsieur LANGLET Matthieu, Pharmacien d'officine, titulaire associé de la pharmacie principale à Bourbourg

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 3/94

Université de Lille

Président
 Premier Vice-président
 Vice-présidente Formation
 Vice-président Recherche
 Vice-président Ressources Humaine
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET
 Bertrand DÉCAUDIN
 Corinne ROBACZEWSKI
 Olivier COLOT
 Jean-Philippe TRICOIT
 Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR35

Doyen
 Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
 Vice-Doyenne Recherche
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine
 Vice-Doyen International
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
 Vice-Doyen Territoire-Partenariats
 Vice-Doyen Santé numérique et Communication
 Vice-Doyenne Vie de Campus
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
 Hervé HUBERT
 Karine FAURE
 Emmanuelle LIPKA
 Vincent DERAMECOURT
 Sébastien D'HARANCY
 Caroline LANIER
 Thomas MORGENROTH
 Vincent SOBANSKI
 Anne-Laure BARBOTIN
 Victor HELENA



Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
 Premier Assesseur et
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté et
 Assesseur aux Ressources et Personnels
 Responsable de l'Administration et du Pilotage
 Représentant étudiant
 Chargé de mission 1er cycle
 Chargée de mission 2eme cycle
 Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
 Chargé de mission Relations Internationales
 Chargée de Mission Qualité
 Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

 Anne GARAT

 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE
 Philippe GERVOIS
 Héloïse HENRY
 Nicolas WILLAND
 Christophe FURMAN
 Marie-Françoise ODOU
 Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/94

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/94



M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/94

M.	SERGHARAERT	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/94

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/94



Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
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	Younes	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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/94

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/94

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/94

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 12/94


Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques


LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 13/94

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 14/94

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciement :

A Monsieur Bertin, merci d'avoir accepté de m'encadrer lors de la rédaction de cette thèse, merci pour vos conseils, votre patience ainsi que vos encouragements qui m'ont beaucoup aidé dans la réalisation de cette thèse.

A Monsieur Carnoy, merci d'avoir accepté de présider mon jury, merci pour vos ED animés qui m'ont aidé à comprendre de manière plus simple l'immunologie.

A Matthieu, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour tous les précieux conseils que tu m'as donnés tout au long de ma formation que ce soit à Marck pendant ma 2^{ème} année ou encore pendant les étés ainsi que pendant le Covid à Bourbourg.

A Solène, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci de m'avoir si bien accueillie au sein de la pharmacie de l'hôpital de Calais, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'apprendre et de découvrir les choses qui te passionnent.

A ma famille, merci au « Lebecque crew », à Maman et Papa, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, merci pour votre présence chaque jour et vos encouragements.

A ma petite sœur Sophie, merci pour ton optimisme dans les moments de doute, merci pour ta présence et ton aide. Merci à Clément pour son aide, la UP ! te remercie.

A Pilou, mon petit pilou, merci pour tes messages d'encouragements et ta présence, Je vous aime fort

A Germain, mon T'chef, mon meilleur ami, mon colocataire, mon amour, merci d'être toi, merci d'être la personne organisée de la maison qui m'aide à l'être un peu plus chaque jour. Merci pour tes efforts pour me supporter chaque jour ainsi que ta présence dans les moments faciles et les moins faciles, merci pour tout, je t'aime plus que trois fois mille.

A Brigitte, merci pour votre aide, merci pour le bureau de Laventie et les petits plats du vendredi pour m'encourager. Merci à Mamie Marguerite

A Lise merci pour ta bonne humeur et ton amitié sans faille, merci pour les weekends à Paris et ces années à Rolland Garros, merci pour ton soutien et ton aide précieuse.

A « Mean », Louis et Malo, merci pour votre soutien et pour toutes ces soirées crêpes/pizza à m'écouter me plaindre, merci pour l'épaule attentive. Merci pour votre amitié. Mean merci pour ta motivation et ta relecture.

A Clotilde, merci pour tout, merci pour la relecture, merci pour ton soutien et ces sorties running sans erreur de carte.

A Louise, merci pour le soutien, les restos, les soirées, les cocktails et les braderies de folie.

A Claire et Germain merci les copains pour ces années de folies, de rire, de bière et de resto. Merci pour les rires pendant les TP et les ED, merci pour toutes les soirées

A Adeline (Dédé, ma voisine d'amphi de pré rentrée), Clément, Agathe, aux pharmatelos de 2^{ème} année : merci pour ces We, ces soirées de Folies, ces rires, ces lendemains de soirées difficiles, ces TP...

A L'AAEPL, merci pour les Forums officine (Chloé, Flo, Clotilde), merci pour la REVUE de Folie, merci pour le Bureau des Plantes (Thomas, Victoire, Anne So, Mehdi, Céline, Thomas bis et tous les pioupious) , merci aux ELUS , on a passé de bonnes après-midi en réunion.

A CV ou Charles Vianney, merci pour ce que tu m'as apporté pendant ces années pharmas, merci de m'avoir fait rire en rangeant des rouleaux de moquette de forum, merci pour le bouquet de fleur. Tu nous manque mais je sais que de là-haut tu rigoles encore. Je ne t'oublie pas.

Aux Tchoins, merci pour ces soirées de folies, merci pour le soutien QQ et la Manone,

A Aline et Edouard (aka Doudou), merci pour ces soirées, merci pour votre bienveillance et votre réconfort.

A ma lulucouture son juju , Mailo et Titou , merci de m'avoir accueilli dans votre belle famille.

A la Pharmacie Thomas, à Monsieur Thomas, merci pour votre accueil lors du stage de 2^{ème} année, merci pour les bons conseils. Désormais je souris toujours en répondant au téléphone.

A la Pharmacie Principale à Bourbourg, à Antoine merci pour tes précieux conseils, à Nathalie, Patricia et Sara, merci pour ces années passées ensemble. Vous avez rendu la période Covid un peu plus belle

A la Pharmacie des Sarts, A Mme Baron merci pour l'accueil pendant ces 6 mois de stage particulier pendant le Covid. A Magalie merci pour ton épaule attentive et tes précieux conseils. Merci pour tout !

A la Pharmacie Hospitalière de Calais merci pour votre accueil et toutes ces découvertes (Fabien, Fabrice, Anne, Solène et toute votre équipe)

A la Pharmacie Hospitalière de Dunkerque merci pour votre accueil bienveillant pendant l'été. (Anaëlle, Mme Danicourt.)

A la Pharmacie Lebecque, merci pour ces années passées et les futures à venir. On a galéré, on a pleuré, on est tombé, on a pris du temps mais on s'est relevé et on est toujours là.

Merci pour tout ce que j'ai appris,

Liste des abréviations :

HPV : Papillomavirus Humain

VPH : Virus du Papillome Humain

HPV-BR : HPV à Bas risque cancérogène

IST : Infection sexuellement transmissible

FCU : Frottis Cervico Utérin

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

ARS : Agence régionale de santé

HAS : Haute Autorité de Santé

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance

ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude.

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion

AGC: Atypical glandular cells

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

CIN3 : Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade 3

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PRR : Papillomatose respiratoire récidivante

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

COP: Cancer de l'oropharynx

NEJM: The New England Journal of Medicine

UKHSA: UK Health Security Agency

CIRC : Centre international de recherche contre le Cancer

Préambule :

Il était une fois les HPV...

Les infections à papillomavirus humains (HPV) sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus fréquentes dans le monde, contractées généralement au tout début de la vie sexuelle. Elles touchent la moitié des jeunes entre 15 et 24 ans, et plus de 70 % des femmes et des hommes sexuellement actifs seront contaminés au cours de leur vie sexuelle. Les HPV touchent aussi bien les femmes que les hommes et ces infections à papillomavirus représentent aujourd'hui l'une des principales causes de cancers évitables dans le monde avec notamment ceux du col de l'utérus mais aussi de l'anus, de l'oropharynx, du pénis, de la vulve et du vagin.

En France on estime à 6 300 le nombre de nouveaux cas de cancer liés aux infections à HPV diagnostiqués ce qui représente environs 17 nouveaux cas par jour. C'est pourquoi la vaccination anti-HPV représente une part non négligeable dans la protection contre ces cancers, que ce soit pour les femmes ou pour les hommes.

Depuis les années 2000, plusieurs vaccins ont été développés et intégrés dans des programmes de vaccination de nombreux pays, avec des résultats prometteurs.

Cependant la couverture vaccinale en France reste insuffisante. C'est pourquoi, l'élargissement des campagnes de vaccinations aux hommes qui sont eux aussi exposés aux risques d'infection et de développement de cancer est un enjeu sanitaire majeur.

En France, les pharmaciens d'officine jouent un rôle croissant dans l'information, la sensibilisation et désormais la vaccination. Ils sont des acteurs de proximité majeurs pour corriger les idées reçues et accompagner les patients vers une meilleure prévention.

L'objectif de cette thèse est de comprendre l'impact réel de la vaccination anti-HPV en France et à l'échelle mondiale, en s'appuyant sur les preuves scientifiques les plus récentes afin de proposer des clés concrètes pour renforcer le rôle du pharmacien dans cette démarche de santé publique.

Dans un premier temps nous allons comprendre les bases des HPV et montrer le fardeau que représente les infections à HPV dans la population en général.

Dans un second temps nous allons rechercher et expliquer le résultat des différentes études faites dans le monde, montrer les différences selon les pays et grâce aux résultats de ces études montrer l'impact positif de la vaccination

Nous pourrons alors en conclure les arguments nécessaires au pharmacien d'officine afin de convaincre de vacciner mais surtout de pouvoir répondre clairement au patient à l'officine et de pouvoir parler plus facilement de ce vaccin.

Table des matières

REMERCIEMENT :	17
LISTE DES ABREVIATIONS :	21
PREAMBULE :	23
PARTIE 1 : COMPRENDRE LES BASES DES HPV ET LE FARDEAU QUE REPRESENTENT CES INFECTIONS DANS LA POPULATION GENERALE.	27
I. COMPRENDRE LES BASES DU VIRUS HPV	27
A. GENERALITE, DEFINITION ET CLASSIFICATION DES HPV	27
1. <i>Généralité et Histoire</i>	27
2. <i>Classification des HPV</i>	28
B. MECANISME DE TRANSMISSION ET FACTEURS DE RISQUE	29
1. <i>Différents modes de transmission :</i>	29
2. <i>Les Facteurs de risque :</i>	30
C. L'EVOLUTION NATURELLE DU VIRUS :	31
II. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES INFECTIONS A HPV : UN FARDEAU POUR LA POPULATION GENERALE	32
A. LESIONS HPV INDUITES ET CANCER DU COL DE L'UTERUS :	32
1. <i>Lésion du col de l'utérus :</i>	33
2. <i>Cancer du col de l'utérus :</i>	35
a) <i>Généralité et épidémiologie</i>	35
b) <i>Physiopathologie et histoire naturelle de l'infection du col de l'utérus</i>	35
c) <i>Lésions précancéreuses et prise en charge</i>	38
d) <i>Le cancer invasif du col de l'utérus</i>	39
e) <i>Prise en charge</i>	42
f) <i>Prévention et dépistage</i>	43
B. AUTRES MANIFESTATIONS :	47
1. <i>Les Condylomes</i>	47
a) <i>Typologie des condylomes</i>	47
b) <i>Localisations en fonction du sexe</i>	48
2. <i>Exemple du condylome acuminé et des lésions pré cancéreuses anales</i>	49
3. <i>Papillomatose respiratoire récidivante</i>	53
4. <i>Les autres types de cancer :</i>	55
a) <i>Cancers de la vulve et du vagin</i>	57
b) <i>Cancer du pénis</i>	58
c) <i>Cancer de l'oropharynx : la bouche et de la gorge</i>	59
d) <i>Cancer de l'anus</i>	60
PARTIE 2 : IMPACT DE LA VACCINATION ANTI-HPV : ENTRE DONNEES CLINIQUES ET REALITE DU TERRAIN : .	63
I. CONTEXTE MONDIAL ET FRANÇAIS DE LA VACCINATION ANTI-HPV :	63
A. STRATEGIES VACCINALES DANS LES PAYS MODELES :	64
1. <i>Australie :</i>	64
2. <i>Le Royaume Uni :</i>	65
3. <i>Le Canada</i>	66
4. <i>Les États-Unis</i>	67
5. <i>Les pays nordiques</i>	68
B. SITUATION EN FRANCE	69
C. PHARMACOVIGILANCE	70
II. PREUVES CLINIQUES ET IMPACT EN VIE REELLE DE L'EFFICACITE DES VACCINS	71
A. PREUVES CLINIQUES	71
B. PREUVES EN VIE REELLE DE L'IMPACT DE LA VACCINATION ANTI-HPV	72
1. <i>Réduction du cancer invasif du col de l'utérus et diminution des lésions précancéreuses</i>	72
a) <i>Étude Anglaise</i>	72
b) <i>Étude suédoise :</i>	73

2. Effets sur les condylomes génitaux	79
DISCUSSION :	83
BIBLIOGRAPHIE	87
ANNEXE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

PARTIE 1 : Comprendre les bases des HPV et le fardeau que représente ces infections dans la population générale.

I. Comprendre les bases du Virus HPV

A. *Généralité, définition et classification des HPV*

1. Généralité et Histoire

Les Papillomavirus humains sont aussi appelés HPV : Human papillomavirus ou VPH : Virus du Papillome Humain

Ils appartiennent à une famille de virus à ADN très répandus qui contaminent la peau et les muqueuses qu'on appelle papillomaviridae. Il y en a plus de 200 types différents dans le monde dont 12 peuvent provoquer des cancers. Ils se transmettent lors des rapports sexuels, avec ou sans pénétration. C'est donc la première IST mondiale : 80% de la population sexuellement active y sera exposée une fois dans sa vie.

Les infections à HPV sont la plupart du temps asymptomatique et guérissent spontanément en 1 à 2 ans (90% des cas), mais une petite proportion persiste et peut évoluer en maladies.

Pour parler un peu d'histoire, nous savons que les lésions induites par des HPV étaient déjà connues dans l'Antiquité, ils étaient décrits par des médecins grecs et romains 500 ans avant JC. Les origines infectieuses de ces lésions ont été confirmées mais été assimilées à des formes de syphilis ou de blennorragie (c'est-à-dire des maladies sexuellement transmissibles caractérisées par des inflammations des voies génito urinaire). Ce n'est qu'au XIXème siècle qu'un médecin anglais J.F.Payne a mis en évidence la contagion de ces lésions en constatant le développement de lésions verruqueuses sur ses doigts après avoir cureté les verrues de l'un de ces patients.

En 1925 pour la première fois Georges Papanicolaou décrit des anomalies de forme, de taille du noyau des cellules du col utérin en rapport avec le cancer du col de l'utérus. Cette découverte fut le pilier du dépistage du cancer du col de l'utérus.

En 1976, Harald zur Hausen est le premier à émettre l'hypothèse du rôle des HPV dans le cancer du col de l'utérus, ce qui lui a valu le prix Nobel de médecine en 2008.

2. Classification des HPV

En pratique il existe plus de 200 types d'HPV qui seront classés en fonction de leur tropisme c'est-à-dire en fonction de leur site préférentiel de développement et de leur pouvoir pathogène. On peut aussi classer les HPV selon leur séquence génomique. Nous ne parlerons pas de cette classification ici.

Nous allons donc distinguer selon leur tropisme :

- Les HPV à tropisme cutané (HPV cutanés des genres beta et gamma) :

C'est à dire ceux qui infectent les cellules épithéliales de la peau. Ils peuvent être à l'origine de tumeurs bénignes (par exemple les verrues plantaires) ou de tumeurs malignes comme les cancers de la peau (carcinomes spinocellulaire)

- Les HPV à tropismes muqueux (HPV muqueux du genre alpha) :

Ce sont ceux qui infectent les cellules épithéliales des muqueuses génitales ou orales, on va pouvoir les séparer en 2 sous-groupes selon leur pouvoir oncogène :

- Les HPV à Bas risque cancérigène (HPV-BR) :

Ils sont responsables de l'apparition de tumeurs bénignes ou condylomes (aussi appelés verrues génitales) qui peuvent être douloureuses et handicapantes. On parle surtout des HPV 1, 2, 6 et 11

- Les HPV à Haut risque cancérigène (HPV-HR) qu'on va appeler HPV oncogène :

C'est-à-dire ceux qui peuvent provoquer le développement de lésions précancéreuses qui évoluent au bout de plusieurs années en cancer. On parlera des HPV 16 et 18 qui sont les principaux HPV responsables des cancers du col de l'utérus. Mais cela concerne aussi 8 autres parties du corps : l'anus, l'oropharynx (qui comprend la gorge, les amygdales et la base de la langue), la vulve, le vagin et le pénis. On parlera aussi des HPV 31, 33, 45, 48 et 52.

Certains types d'HPV se retrouvent dans plusieurs sites comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous qui regroupe les différents types d'HPV et leur association à différents types de cancer et de localisation.

Papillomavirus	Preuves suffisantes	Preuves limitées	Commentaire
HPV 16	Cancers : col de l'utérus, vulve, vagin, pénis, anus, cavité orale, oropharynx et amygdales	X	Association positive avec le cancer du larynx
HPV 18	Cancer du col de l'utérus	X	Association positive cancer de la vulve, du pénis, de l'anus, de la cavité orale et du larynx
HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cancer du col de l'utérus	X	Association positive HPV 33 et cancer de la vulve et de l'anus
HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82	X	Cancer du col de l'utérus	

FIGURE 1 : LES TYPES DE PAPILOMAVIRUS ET LEUR ASSOCIATION AVEC LES DIFFERENTS CANCERS AINSI QUE LEUR LOCALISATION (1)

B. Mécanisme de transmission et facteurs de risque

1. Différents modes de transmission :

Le Papillomavirus Humain se transmet principalement par voie sexuelle, on le considère donc comme l'une des IST les plus fréquentes au monde.

De nombreuses études ont montré que les rapports sexuels sont le premier mode de transmission génitale des HPV.(2) Mais on distinguera plusieurs modes de transmissions des HPV comme nous le montre le tableau si dessous :

Voies de transmission possibles	Transmissibilité théorique	Impact réel sur la contamination par HPV
<i>Transmission sexuelle</i>	+++	+++
Rapports avec pénétration vaginale ou anale	+++	+++
Pénétration génito-anale masculine	+++	++
Pénétration génito-anale féminine	+++	+
Rapports sans pénétration	++	+
Pénétration orogénitale	++	+
<i>Transmission non sexuelle</i>	+	+
Transmission par vêtements et surfaces de contact (matériel médical, mains)	+	±
Transmission maternofoetale	+	+
Transmission maternofoetale verticale anténatale	+	±
Transmission perpartum	++	±
Transmission post-partum	+	±
Transmission lait maternel	±	-
Transmission sanguine	-	-

FIGURE 2 : MODE DE TRANSMISSION DU HPV (2)

On parlera de la transmission par **contact direct** : contact intime peau à peau.

Elle se fait par contact cutanéomuqueux ou cutanéocutané, par auto-inoculation par exemple le grattage des verrues ou par contact d'une autre personne atteinte.

Ainsi au moment des rapports il peut y avoir transmission du virus, même sans pénétration par un simple contact peau à peau. Les rapports sexuels avec pénétration vaginale et anale sont propices à cette dissémination mais le sexe oral (c'est-à-dire le contact oro-génital) est aussi un mode de transmission connu qui contribue à l'émergence des cancers ORL notamment chez les hommes.

La plupart des personnes infectées le seront au début de leur vie sexuelle et ce quel que soit la sexualité : Hétéro, Homo, bisexuelle, transgenre.

On notera que l'excrétion virale semble être plus importante au niveau vaginal qu'au niveau pénien(3). Il s'agit donc d'une IST très fréquente et le préservatif ne protège que partiellement contre les HPV (on notera que les HPV peuvent passer à travers le préservatif)

Concernant la transmission indirecte : on parlera de transmission non sexuelle.

On parlera de la voie périnatale c'est à dire au moment de l'accouchement par voie naturelle, on aura une transmission de la mère à l'enfant in utero par passage transplacentaire du virus (par la présence notamment de condylome) et surtout lors du passage dans la canal vaginal (4). Cette transmission reste peu fréquente mais peut conduire à une papillomatose respiratoire récurrente chez l'enfant. (5)

On parlera aussi de la **transmission indirecte** des HPV cutanés par contact avec des objets contaminés (linges contaminés, sols contaminés des piscines, objet médical contaminés). Cette contamination est favorisée par la résistance des HPV dans le milieu extérieur. C'est pourquoi dans le milieu médical on aura alors recours à des règles d'hygiène particulières pour le nettoyage des sondes, colposcopes, spéculums ... Mais cette transmission via l'environnement reste encore à démontrer.

2. Les Facteurs de risque :

Il existe de multiples preuves qui permettent de dire que les facteurs suivants font augmenter le risque de cancers à HPV :

- Les facteurs de risques sexuels :

On parlera notamment de la multiplicité des partenaires sexuels (6), de leur précocité ; en effet l'immaturation du col de l'utérus augmenterait la réceptivité de ce dernier au virus. Un nouveau partenaire sexuel qui a lui-même eu de nombreux partenaires sexuels, ainsi que le type de rapport sexuels : longs et répétés, sexualité de groupe...

- Les autres facteurs de risques :

- La multiparité : la grossesse favoriserait l'infection à HPV
- L'immunodépression : la co-infection avec le VIH favorise le développement du HPV
- Les antécédents de maladies sexuellement transmissibles : cela traduit une exposition accrue aux IST en général.
- La pilule contraceptive

- Le tabagisme (7) qui est reconnu comme un cofacteur de la persistance virale et de la progression vers les lésions cancéreuses
- La consommation d'alcool (8)
- Le surpoids, le diabète : en effet les maladies inflammatoires favorisent le développement des cellules en cellules atypiques qui évoluent vers des lésions précancéreuses.

On peut aussi parler des facteurs socio-économique qui jouent un rôle : notamment le faible niveau d'éducation ou l'accès limité à l'information notamment au dépistage et à la vaccination.

C. *L'évolution naturelle du virus :*

L'infection par le virus HPV est le plus souvent asymptomatique et transitoire. Chez la majorité des individus, notamment les plus jeunes, le système immunitaire parvient à éliminer spontanément le virus dans un délai de 6 à 24 mois, sans séquelles. On estime que près de 90 % des infections se résolvent naturellement sans traitement. Cependant, dans environ 10 % des cas, l'infection persiste, en particulier lorsque le virus appartient à une souche à haut risque oncogène (comme les types 16 et 18). Cette persistance peut conduire, au fil des années, au développement de lésions précancéreuses, notamment au niveau du col de l'utérus chez la femme.

Outre les cancers du col, l'infection persistante par des HPV oncogènes est également impliquée dans d'autres localisations cancéreuses : anus, vulve, vagin, pénis et oropharynx. Chez les hommes, en l'absence de dépistage systématique, ces cancers HPV-induits sont souvent diagnostiqués à un stade avancé.

Parallèlement, certains types d'HPV à faible risque, notamment les types 6 et 11, sont responsables de condylomes acuminés, également appelés verrues génitales. Ces lésions bénignes, mais hautement contagieuses et psychologiquement stigmatisantes, peuvent récidiver malgré les traitements.

Elles représentent l'une des principales causes de consultation en dermatologie et en médecine sexuelle chez les jeunes adultes.

Nous allons donc nous intéresser d'un peu plus près à ces infections à HPV car même si l'infection à HPV est souvent silencieuse, ses conséquences potentielles peuvent être graves, invalidantes, voire mortelles, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique, justifiant pleinement les efforts de prévention, dont la vaccination.

II. Les Manifestations cliniques des infections à HPV : Un Fardeau pour la population générale

A ce jour une douzaine de HPV à tropisme muqueux sont reconnus comme cancérogènes. Leur pouvoir oncogénique s'explique principalement par la présence des protéines virales E6 et E7 qui sont capables de perturber les mécanismes de régulation du cycle cellulaire en inactivant des protéines clés comme p53 et Rb.

Selon le mode de transmission, la localisation de l'infection et sa persistance dans le temps, ces HPV peuvent conduire au développement de lésions histologiques, susceptibles d'évoluer, dans certains cas, vers un cancer invasif.

A. Lésions HPV induites et cancer du col de l'utérus :

La plupart du temps le corps réussit à éliminer ces infections (environ 70 à 90% des infections sont éliminées par notre système immunitaire). Dans 10% des cas le virus n'est pas éliminé et évolue en lésions précancéreuses et peut par la suite être responsable du développement de certains cancers.

L'évolution de l'infection est influencée par plusieurs facteurs : le génotype viral et ses mécanismes d'échappement immunitaire, les caractéristiques de l'hôte (type de cellules infectées, réponse immunitaire) et son environnement (cofacteurs comme le tabagisme, la prise de contraceptifs oraux, la présence d'autres agents infectieux, l'alimentation, etc.). En général il faut 15 à 20 ans pour que les anomalies cellulaires deviennent cancéreuses sauf chez les personnes immunodéprimées ou le processus peut être plus rapide et prendre entre 5 et 10 ans.

Ces lésions HPV lorsqu'elles sont symptomatiques peuvent conduire à une grande variété de lésions touchant les muqueuses anogénitales, oropharyngées ainsi que la peau comme nous l'illustre le tableau ci-dessous :

Tableau 2.
Manifestations cliniques et principaux génotypes impliqués.

Localisation	Lésions	Génotypes HPV impliqués
Muqueuses anogénitales	Carcinome du col utérin et lésions dysplasiques du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
	Condylomes acuminés	6, 11
	Maladie de Bowen	16
	Tumeur de Buschke-Löwenstein	6, 11
	Carcinomes oropharyngés	16, 18, 31
Muqueuses VADS	Papillomatose laryngée	6, 11
	Peau	Verrues cutanées
Épidermodysplasie verruciforme		5, 8

VADS : voies aérodigestives supérieures ; HPV : papillomavirus humain.

Figure 3 : Manifestations cliniques des différents génotypes HPV (3)

1. Lésion du col de l'utérus :

Le développement des lésions HPV-induites, au niveau du col utérin, représente le modèle de l'histoire naturelle des infections à HPV HR. On distingue généralement 3 types de lésions (3) :

- Les **lésions de bas grade** : souvent bénignes avec un fort potentiel de régression spontanée
- Les **lésions de haut grade** considérées comme lésions précancéreuses
- Les **carcinomes invasifs** du col de l'utérus = cancer

Ces différentes lésions vont être explorées par différents examens. L'examen cytologique du frottis cervico-utérin, examen colposcopique et l'examen histologique (sur biopsie). Ces examens permettent une classification spécifique comme nous le montre le Tableau ci-dessous et une confrontation de ces 3 examens est nécessaire pour établir un diagnostic fiable.

Tableau 3.
Classification des lésions HPV-induites.

Catégorisation des lésions	Histopathologie	Classification de Bethesda (cytopathologie)
Normal	Normal	Normal
Atypies épithéliales	-	ASCUS
Atypies glandulaires	-	AGC
Dysplasie légère	CIN1	LSIL (LIEBG)
Dysplasie modérée	CIN2	HSIL (LIEHG)
Dysplasie sévère	CIN3	HSIL (LIEHG)
Carcinome in situ	CIN3	HSIL (LIEHG)
Carcinome invasif	Carcinome Invasif	Carcinome invasif

ASCUS : *atypical squamous cell of undetermined significance* ; AGC : *atypical glandular cells* ; SIL : *squamous intraepithelial lesion* (H : *high* ; L : *low*) ; CIN : *cervical intraepithelial lesion* ; LIEBG : lésion intraépithéliale de bas grade ; LIEHG : lésion intraépithéliale de haut grade.

FIGURE 4 : CLASSIFICATION DES LESIONS HPV INDUITES(3)

On utilisera la classification de Bethesda (9) qui est une classification utilisée en cytologie cervico-utérine dans plusieurs pays dont la France pour distinguer :

- Les anomalies des cellules malpighiennes :
 - ACS-US : atypies de signification indéterminée,
 - ASC-H : atypies ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade,
 - LSIL. : lésions intraépithéliales de bas grade,
 - HSIL : lésions intraépithéliales de haut grade,
 - Carcinome épidermoïde.
- Les anomalies des cellules glandulaires :
 - AGC : atypies des cellules glandulaires,
 - Lésions glandulaires de haut grade,
 - Adénocarcinome.

L'examen colposcopique consiste à examiner le col et le vagin à l'aide d'un microscope binoculaire, cela va permettre d'identifier les lésions macroscopiques après application d'acide acétique ou de lugol, et ainsi de localiser la zone de jonction pavimento-cylindrique (site principal de développement des lésions HPV induites) mais aussi de guider les biopsies.

Les lésions histologiques correspondent à des anomalies cellulaires et tissulaires qu'on appellera néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) ou dysplasies cervicales. On les séparera selon leur degré de sévérité :

- **CIN 1** : dysplasie légère ou néoplasie intra épithéliale cervicale de grade 1
- **CIN 2** : dysplasie modéré ou néoplasie intra cervicale de grade 2
- **CIN 3** : dysplasie sévère ou néoplasie intra cervicale de grade 3

La classification histologique de l'OMS(10) utilisée actuellement date de 2014 et distingue :

- Les lésions de bas grade dans laquelle on regroupera **les condylomes et CIN1**
- Les lésions de haut grade qui correspondent aux **lésions précancéreuses regroupant CIN2 et 3**
- Les **carcinomes épidermoïdes et adénocarcinome**

Une lésion précancéreuse est une dysplasie (c'est-à-dire une anomalie cellulaire) qui n'est pas cancéreuse mais qui présente un potentiel malin et qui a une capacité à évoluer en cancer. Le risque d'évolution dépend du grade de la lésion, de son contexte, et du type de HPV impliqué (essentiellement HPV 16 et 18 responsables des cancers du col de l'utérus).

Les lésions précancéreuses des épithéliums prennent le nom de néoplasie intra épithéliale et répondent à un acronyme variable selon leur localisation : VIN quand elles intéressent la vulve, VaIN pour le vagin, AIN pour l'anus, PIN pour la verge.

A cet acronyme est accolé un chiffre romain correspondant au grade de la lésion concernée (de I à III), le niveau le plus élevé correspondant à des anomalies occupant toute l'épaisseur de l'épithélium concerné. Ces lésions ont des présentations cliniques variables, parfois asymptomatiques.

2. Cancer du col de l'utérus :

a) Généralité et épidémiologie

Le Cancer du Col de l'utérus représente la pathologie la plus emblématique des infections à papillomavirus humain, notamment en raison de sa forte association avec certains types d'HPV à haut risque oncogène en particulier les HPV 16 et 18.

Au niveau mondial il représente le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. Selon les données publiées par l'OMS(11) on estimait à environ 660 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus en 2022 pour 360 000 décès. La grande majorité de ces décès (plus de 94%) surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en lien avec un accès limité au dépistage, à la prévention et à la vaccination.

En France, l'incidence de ce cancer tend à diminuer, notamment grâce :

- Aux campagnes de dépistage (généralisation du dépistage par frottis cervico utérin),
- À la mise en place progressive de la vaccination anti-HPV,
- Et à l'élargissement de la prise en charge et l'augmentation des compétences vaccinales des différents professionnels de santé, dont les pharmaciens.

Néanmoins, ce cancer demeure une préoccupation majeure de santé publiques en raison de son impact en termes de morbi-mortalité. En effet en France en 2023, on recensait 3 159 nouveaux cas et 770 décès(12). Ce cancer touche principalement les femmes âgées de 45 à 65 ans, mais les lésions précancéreuses peuvent apparaître de manière asymptomatique dès l'âge de 20 ans. Il s'agit dans l'immense majorité des cas, d'un cancer viro-induit, ce qui justifie pleinement les efforts consacrés à la prévention primaire et secondaire.

b) Physiopathologie et histoire naturelle de l'infection du col de l'utérus

Les infections à HPV sont principalement transmises par voie sexuelle, et on estime que près de 70% des femmes sexuellement actives rencontreront un HPV à haut risque oncogène au cours de leur vie. L'infection initiale survient à la faveur de microtraumatismes de la muqueuses génitale, facilitant l'accès du virus aux cellules basales de l'épithélium cervical.

Les HPV ciblent spécifiquement les cellules de la couche basale de l'épithélium malpighien de l'exocol, ainsi que les cellules glandulaires de l'endocol. La nature exacte des cellules initialement infectées pourrait influencer l'évolution de l'infection. En effet une étude publiée en 2012 a mis en évidence une population de cellules cuboïdes de la zone de jonction, particulièrement impliquée dans la genèse des lésions précancéreuses du col utérin.(13)

Le cycle de réplication virale est étroitement lié au processus de renouvellement et à la différenciation cellulaire : en effet le virus exploite la montée des cellules vers la surface épithéliale pour répliquer son génome et produire de nouveaux virions, libérés sans lyse cellulaire. Ce mécanisme, silencieux, retarde l'activation du système immunitaire(14). Les HPV détournent également le cycle cellulaire de l'hôte, notamment via les protéines E6 et E7, afin de favoriser la prolifération des cellules infectées puis leur immortalisation et leur transformation.

Chez la majorité des femmes, le système immunitaire parvient à éliminer l'infection en moins de 2 ans, principalement via l'immunité cellulaire. L'immunité humorale naturelle est généralement faible, ce qui rend les réinfections possibles. En revanche la vaccination prophylactique induit une réponse humorale robuste et durable, ce qui confère une protection efficace contre l'infection par le HPV.

La clairance virale va limiter le risque carcinologique car on estime que 90% des infections virales guérissent spontanément au bout de 1 an (15). Seules les infections persistantes, en particulier celles dues au HPV 16, sont associées à un risque élevé de progression vers des lésions intra-épithéliale de haut grade, puis vers un cancer invasif.

L'évolution est progressive :

- **Lésions de bas grade (CIN1)** généralement **transitoire**,
- **Lésions de haut grade (CIN2 et 3)** considérées comme **précancéreuse** à surveiller ou à traiter,
- **Cancer invasif** : conséquence d'une absence de régression ou d'une prise en charge tardive.

Le passage à un cancer invasif peut prendre plusieurs années, ce qui rend le dépistage régulier essentiel pour une détection précoce.

Une très faible proportion des femmes infectées par un HPV oncogène développera une lésion cervicale précancéreuse évoluant vers un cancer invasif. Le schéma ci-dessous synthétise cette progression, mettant en évidence les différentes phases de l'histoire naturelle de l'infection à HPV.

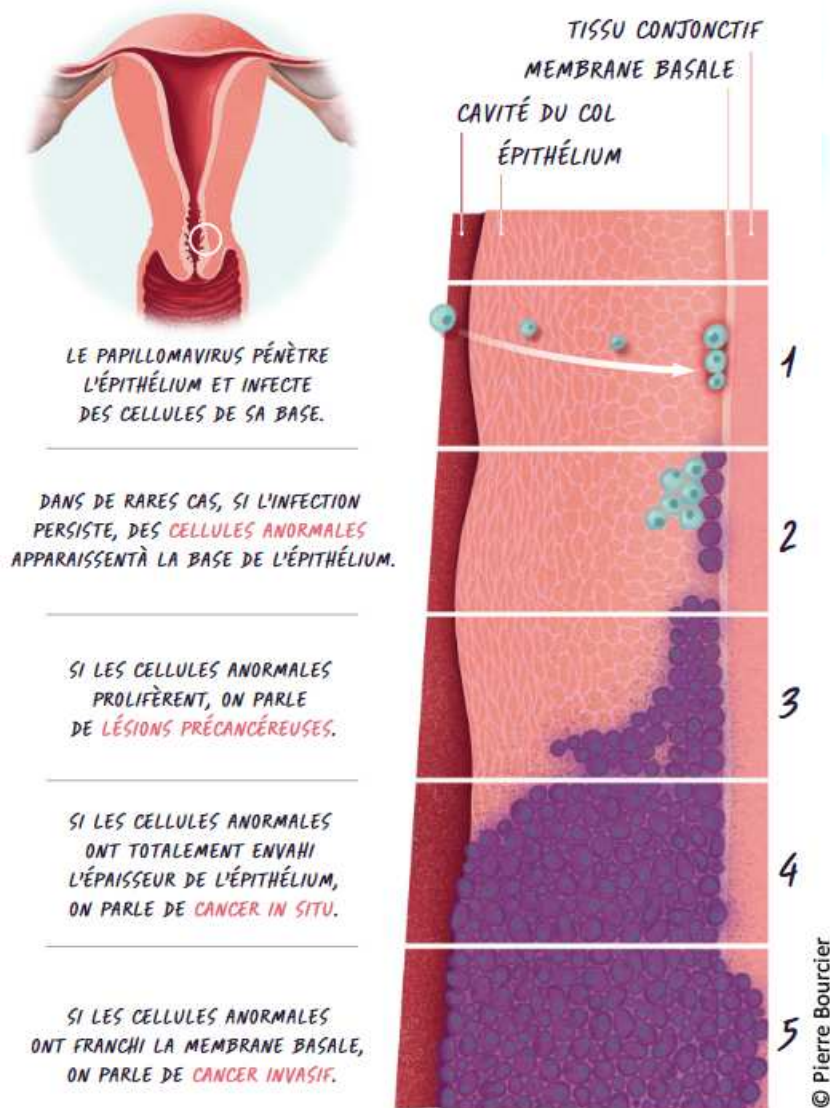


Figure 5 : Évolution claire d'une infection par le HPV dans le col de l'utérus

Le cancer in situ, forme localisée non invasive, précède le cancer invasif d'environ 15 ans, et 80% des cancers in situ évolueront vers une forme invasive si non traités dans un délai de 30 ans.

c) Lésions précancéreuses et prise en charge

Les néoplasies intraépithéliales du col utérin sont des lésions qui se développent à partir de la jonction squamocylindrique du col utérin où s'affrontent deux épithéliums (épithélium malpighien pluristratifié au niveau de l'exocol et épithélium glandulaire monocouche au niveau de l'endocol). Ces lésions sont causées par l'infection persistante par les HPV, notamment les génotypes à haut risque.

Les lésions précancéreuses de bas grade sont caractérisées par un risque d'évolution vers un cancer quasi nul avec une régression observée dans 80% des cas en moins de 2 ans particulièrement chez les femmes jeunes dont l'immunité est plus robuste(16). Ainsi, bien que ces lésions soient classées parmi les lésions précancéreuses, elles ne nécessitent pas systématiquement un traitement invasif mais plutôt une surveillance régulière. Le traitement de ces lésions repose essentiellement sur l'exérèse de la lésion appelée conisation à l'anse. En raison de la balance bénéfico-risque, le traitement de ces lésions repose principalement sur la surveillance via des frottis cervicaux et des tests HPV à haut risque, effectués annuellement. La décision de procéder à un traitement invasif n'est envisagée que si la lésion persiste au-delà de cette période de surveillance.

Les lésions de haut grade sont d'authentique lésion précancéreuse et sont donc prises en charge dès leur diagnostic afin d'enrayer leur possible évolution vers un cancer invasif. A ce jour il n'y a pas de traitement préférentiel mais la clé de voute de la prise en charge est la qualité du diagnostic préopératoire, qui, lui-même, repose sur le trépied diagnostique cytologie/colposcopie/biopsie(17).

La très grande majorité des lésions sont diagnostiquées lors de la colposcopie avec biopsies, après réalisation d'un dépistage cytologique et sans doute bientôt virologique.

Lorsque les résultats sont concordants, un suivi ou un traitement (destructeur ou exérèse) est décidé, selon les connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la pathologie. En revanche, si le diagnostic est incertain ou s'il existe une discordance entre les résultats du trépied diagnostique, une conisation est réalisée pour permettre une analyse complète du col utérin, et orienter la prise en charge.

L'objectif fondamental de la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin est d'éviter leur évolution vers un cancer invasif tout en minimisant les risques associés au traitement. Seules les lésions à haut risque doivent être traitées de manière invasive, et les lésions de bas grade sont principalement suivies. Cette prise en charge individualisée repose sur un suivi rigoureux après traitement, afin de détecter toute récurrence.

Le traitement des lésions de haut grade repose généralement sur l'exérèse des lésions, permettant en outre une analyse anatomopathologique complète. Dans certains cas, particulièrement chez les patientes jeunes et dans le cas de lésions peu étendues, un traitement destructeur (laser, cryothérapie) peut être envisagé. Cependant, l'exérèse reste l'option privilégiée dans la majorité des cas, car elle permet de traiter de manière complète et de réaliser une évaluation histopathologique précise des lésions.

Le suivi post-traitement repose essentiellement sur la surveillance virologique et cytologique. Un test HPV est généralement effectué six mois après le traitement pour détecter toute persistance virale. En fonction des résultats, des tests de suivi peuvent être proposés à long terme. La surveillance à long terme inclut non seulement le suivi cervical, mais aussi un suivi extra-cervical, pour détecter d'éventuelles lésions au niveau de l'anus, du vagin, de la vulve, voire des zones ORL. Ce suivi complet permet de garantir une détection précoce des récurrences ou des nouvelles lésions.

d) Le cancer invasif du col de l'utérus

La majorité des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes (environ 90%) développés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. On observe également une proportion moindre, mais significative (10 à 20%), d'adénocarcinomes, développés à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol ou des glandes endocervicales(18). L'incidence des adénocarcinomes tend à augmenter, notamment car ils sont moins bien dépistés par le FCU. D'autres formes, beaucoup plus rares, peuvent également être rencontrées : sarcomes, mélanomes, lymphomes ou encore des localisations secondaires. Ces entités, à la prise en charge spécifique ne seront pas développés ici.

Le cancer du col de l'utérus est souvent asymptomatique aux stades précoces. Il est alors découvert lors d'un examen gynécologique ou à l'occasion d'un dépistage par frottis cervical utérin (FCU).

Lorsque des symptômes sont présents, les métrorragies lors des rapports sexuels constituent le principal signe d'alerte. D'autres manifestations peuvent survenir comme les métrorragies spontanées, des leucorrhées parfois nauséabondes ou encore des dyspareunies profondes (douleurs pelviennes lors des rapports). A un stade plus avancé, des signes cliniques en rapport avec une extension pelvienne peuvent apparaître.

Lors de l'interrogatoire, il est essentiel de rechercher les symptômes évocateurs et les circonstances de découverte, d'évaluer les facteurs de risque associés (notamment l'infection persistante à HPV), et de recueillir avec précision la date des derniers examens gynécologiques ainsi que celle du dernier frottis cervico utérin. L'examen clinique comprend un examen gynécologique complet, un examen abdominal ainsi qu'une palpation des aires ganglionnaires.

- L'inspection à l'aide d'un spéculum permet d'évaluer l'aspect du col (lésions visibles, ulcérations, saignements au contact, masses évocatrices). On réalise alors une topographie de la lésion. Il est important de noter que certaines lésions peuvent être discrètes à l'examen visuel, se manifestant uniquement par une zone rouge d'apparence banale, nécessitant alors une colposcopie pour une évaluation plus précise.
- Le toucher vaginal permet d'apprécier les caractéristiques du col (consistance, mobilité, sensibilité), la taille de l'utérus et la présence éventuelle d'une masse pelvienne. Le toucher rectal complète l'examen et permet de déceler une éventuelle extension aux structures pelviennes.
- La palpation des aires ganglionnaires notamment inguinales et sus-claviculaires est réalisée pour rechercher des adénopathies suspectes. Toutefois, les métastases ganglionnaires périphériques restent rare au moment du diagnostic.

Dans tous les cas, l'examen histologique reste indispensable pour affirmer le diagnostic. Des biopsies cervicales sont réalisées sur les zones lésionnelles identifiées lors de la colposcopie. Si la lésion est inaccessible, en cas de développement endocervical notamment, les biopsies peuvent être effectuées sous hystérocopie. Dans certains cas, le diagnostic est posé sur pièce de conisation.

Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension est indispensable. Il repose principalement sur l'imagerie médicales (IRM pelvienne, Scanner TAP, TEP-scan) et permet de déterminer l'étendue locale, ganglionnaire et métastatiques de la tumeur. Cette évaluation permet de classer la maladie selon la classification FIGO révisée en 2018 par le comité d'oncologie gynécologique de la fédération internationale de gynécologie obstétrique. (19)

Cette nouvelle version présentée dans le tableau ci-dessous autorise la prise en compte des résultats d'imagerie et des données histopathologiques pour affiner le stade tumoral, permettant une stadification pronostique et une prise en charge adaptée.

Stades	Critères
Stades I	Tumeur limitée au col de l'utérus
IA	Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par la microscopie (non visible cliniquement ou en imagerie), dont la profondeur d'invasion est inférieure à 5 mm
IA1	Profondeur d'invasion du stroma inférieure à 3 mm
IA2	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 3 et inférieure à 5 mm
IB	Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique supérieure au stade IA
IB1	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 5 mm et plus grand diamètre tumoral inférieur à 2 cm
IB2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 2 cm mais inférieur à 4 cm
IB3	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
Stades II	Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
IIA	Envahissement des deux tiers supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale
IIA1	Plus grand diamètre tumoral inférieur à 4 cm
IIA2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
IIB	Envahissement paramétrial sans atteinte de la paroi pelvienne
Stades III	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers inférieur du vagin et/ou sténose urétérale/hydronephrose/rein muet et/ou envahissement ganglionnaire pelvien et/ou para-aortique
IIIA	Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIB	Atteinte de la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronephrose/rein muet
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques
IIIC1	Métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2	Métastases ganglionnaires para-aortiques
Stades IV	Extension à la vessie, au rectum ou métastases à distance
IVA	Envahissement de la muqueuse vésicale ou rectale
IVB	Métastases à distance (y compris adénopathies inguinales ou au-dessus des veines rénales)

En cas de doute, la classification inférieure doit être attribuée. a) l'imagerie et la pathologie peuvent être utilisées, le cas échéant, pour compléter les résultats cliniques concernant la taille et l'étendue de la tumeur, à tous les stades ; b) l'envahissement d'espaces vasculaires/lymphatiques ne modifie pas la stadification. L'extension latérale de la lésion n'est plus prise en compte ; c) ajout de la notation de r (radiologie) et de p (pathologie) pour indiquer les résultats utilisés pour classer en stade IIIC. Par exemple : si l'imagerie indique une atteinte métastatique ganglionnaire pelvienne, le stade correspond au stade IIIC1r et, si elle est confirmée par des résultats anatomopathologiques, au stade IIIC1p. Le type de modalité d'imagerie ou de technique de pathologie utilisée doit toujours être documenté.

Figure 6 : Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO), d'après Bhatla et al. (20)

Cette évaluation rigoureuse est indispensable pour établir un diagnostic précis, mais surtout pour guider les choix thérapeutiques. Ces décisions sont discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), désormais organisées au cas par cas, réunissant différents professionnels de santé dont les pharmaciens, qui jouent un rôle dans la coordination et le suivi des traitements.

e) Prise en charge

La prise en charge du traitement du cancer du col utérin se fait principalement par chirurgie ou radiothérapie, la chimiothérapie apparaît comme un traitement complémentaire selon les stades de la maladie.

Pour les stades précoces la chirurgie reste le traitement de choix, ainsi selon l'étendue tumorale plusieurs options sont possibles :

- Conisation cervicale
- Hystérectomie simple ou totale
- En stade IV : une pelvectomie est proposée dans certain cas

Chez les patientes jeunes désireuses de préserver leur fertilité, une trachélectomie radicale peut être réalisée dans certains stades. Elle consiste à retirer le col utérin et les paramètres, suivi d'une anastomose de l'utérus avec le fond vaginal. Cette intervention peut être réalisée par voie abdominale, vaginale ou mini-invasive (coelioscopie).

Selon les stades, la chirurgie ou la radiothérapie peuvent être proposée en première intention avec une efficacité comparable, le choix dépendra des caractéristiques de la patiente ainsi que des ressources disponibles.

La chirurgie inclue plusieurs avantages notamment la possibilité de traiter des tumeurs résistantes à la radiothérapie mais aussi la préservation ovarienne particulièrement importante chez les femmes jeunes.

Dans le cas de la radiothérapie une transposition ovarienne peut être proposée pour les protéger. Le choix entre la chirurgie et la radiothérapie repose sur une décision individualisée, en tenant compte des facteurs médicaux, personnels et logistiques.

Des visites de suivi de routine sont recommandées tous les trois à quatre mois pendant deux à trois ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an.(19)

Lors de chaque visite, un interrogatoire et un examen clinique sont effectués pour détecter les complications du traitement et la morbidité psychosexuelle, ainsi que pour rechercher une récurrence de la maladie. Les patients doivent revenir au dépistage annuel après 5 ans de survie sans maladie.

La majorité des récurrences surviennent au cours des trois premières années suivant le traitement initial. Le pronostic reste généralement défavorable, la plupart des patients décèdent des suites de la progression de la maladie. C'est pourquoi la prise en charge dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'état général de la patiente, de la localisation, du stade de la maladie ainsi que des traitements antérieurs reçus. En présence d'un stade plus avancé de la maladie, la chimiothérapie est ajoutée à la prise en charge, on parle souvent de chimiothérapie palliative avec plus ou moins des thérapies ciblées, afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

f) Prévention et dépistage

Face à ce cancer presque toujours évitable la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus représentent des armes majeures de santé publique, permettant d'agir en amont de l'apparition de ces lésions.

La prévention primaire repose sur la vaccination anti-HPV, destinée à prévenir l'infection avant l'exposition, dont nous parlerons un peu plus dans la deuxième partie de cette thèse. Alors que le dépistage forme de prévention secondaire, vise à détecter précocement ces lésions.

En matière de prévention secondaire on parlera surtout du plan national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus qui a été inscrit dans le Plan cancer 2014/2019. L'organisation du dépistage est régionale, reposant sur les centres régionaux de coordination du dépistage des cancers en relation avec les agences régionales de santé (ARS). Dans ce programme on trouve 4 objectifs principaux :

- Diminution de 30% de la mortalité par cancers du col utérin à 10 ans
- Obtention d'un taux de couverture de la population cible à 80%
- Diminution des mauvaises pratiques lors des dépistages : meilleure prise en charge des anomalies détectées avec mise en place d'une démarche qualité
- Facilité l'accès au dépistage : populations vulnérables et éloignés des centres de dépistage

Les recommandations françaises préconisent un dépistage cytologique initial à l'âge de 25 ans. Cependant, dans la pratique, de nombreuses patientes subissent des frottis cervico-utérins de manière anticipée, parfois suivis d'interventions invasives telles que des conisations.

Ces pratiques peuvent engendrer des conséquences obstétricales délétères non négligeables, notamment un risque accru de prématurité ou de complications cervicales. Des données issues de plusieurs études mettent en évidence la nécessité de restreindre ces dérives :

- La majorité des lésions de haut grade survenant dans le jeune âge tendent à régresser en lien avec une infection généralement récente.(21)
- Le risque de progression vers un cancer invasif reste faible dans cette population
- Les cancers observés chez les patientes les plus jeunes présentent souvent des caractéristiques histologiques atypiques, et ne sont pas systématiquement liés à une infection par HPV.
- Une étude en population confirme que le dépistage avant 25 ans n'apportait pas de bénéfice en termes d'incidence de cancers invasifs entre 25 et 29 ans. (22)
- Certaines publications suggèrent même que le dépistage précoce pourrait avoir plus d'effets indésirables que de bénéfiques, notamment par le biais d'un surdiagnostic et d'un surtraitement.

De ce fait, chez les femmes de moins de 25 ans, le dépistage virologique n'est pas recommandé. La prévalence des lésions de bas ou haut grade y est faible, leur évolution spontanément favorable et la prise en charge thérapeutique souvent inutile. Toutefois, en cas de FCU réalisé et revenu anormal, une surveillance régulière est préconisée, en privilégiant une approche conservatrice.

Les recommandations nationales définissent deux grandes périodes de dépistage organisé :

- Entre 25 et 30 ans, où l'on privilégie la cytologie tous les trois ans après 2 FCU normaux réalisés à un an d'intervalle.
- Entre 30 et 65 ans, où le test HPV-HR (qui consiste en la recherche de génotype à haut risque) devient la méthode de référence, à réaliser tous les cinq ans en cas de résultat négatif.

Les objectifs principaux de ces recommandations sont définis comme suit :

- Repérer précocement les patientes à risque d'infections persistantes par HPV-HR, susceptibles d'induire des lésions de haut grade dont l'évolution naturelle est susceptible d'évoluer vers le cancer invasif.
- Réduire le surdiagnostic et le surtraitement limitant ainsi les effets secondaires bien connus, notamment obstétricaux, gynécologiques et sur la fertilité.
- Rassurer et alléger le suivi des femmes sans facteur de risque.

L'algorithme de dépistage repose sur les constatations épidémiologiques suivantes :

- Avant 30 ans : la prévalence de l'infection HPV est élevée, mais les lésions sont rares. On va donc privilégier la cytologie pour un dépistage ciblé, les tests virologiques ne sont envisagés qu'en cas d'anomalies cytologiques.
- Après 30 ans : la prévalence de HPV-HR diminue, mais les lésions persistantes deviennent plus fréquentes. Le test virologique devient donc la méthode de triage principale.

Il existe aujourd'hui environ 250 tests HPV disponibles sur le marché mais seulement une dizaine ont été validés par le Centre National de Référence des papillomavirus humain.

En France des expérimentations sont en cours concernant de nouvelles modalités de prélèvements, telles que l'auto-prélèvement vaginal ou urinaire, qui pourraient améliorer la couverture du dépistage, notamment chez les patientes éloignées du système de soin.(23)

Concernant l'âge de fin du dépistage, les recommandations françaises proposent un arrêt de dépistage organisé à 65 ans révolus, à condition que les deux derniers tests (réalisés dans les 10 dernières années) soient négatifs. Toutefois, cette limite ne s'applique pas à toutes les femmes. En effet celle qui ont un passé de lésions HPV-induites, ou un suivi incomplet, peuvent bénéficier d'un dépistage individualisé, voire prolongé jusqu'à 75 ans, selon leur état de santé et leur vie intime.

En clair après 30 ans, le dépistage virologique a démontré sa supériorité en termes de sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses et des cancers invasifs. Ainsi un test HPV négatif permet d'assurer une protection contre le cancer invasif durant au moins 5 ans.

Certaines situations particulières justifient des ajustements :

- Chez la femme enceinte, un frottis est réalisé si aucun test n'a été effectué au cours des deux dernières années.
- Chez la femme ayant eu une hystérectomie, le dépistage n'est généralement pas indiqué dans le cadre du dépistage organisé, sauf antécédents de lésions cervicales sévères.
- Chez les femmes immunodéprimés (VIH, traitements immunosuppresseurs...), la prévalence HPV-HR est plus élevée et la clairance virale réduite. Un dépistage annuel par FCU est donc recommandé.

Le schéma ci-dessous illustre le passage d'un dépistage d'une population cible à un diagnostic individualisé grâce au test de triage permettant d'identifier les patientes les plus à risque.

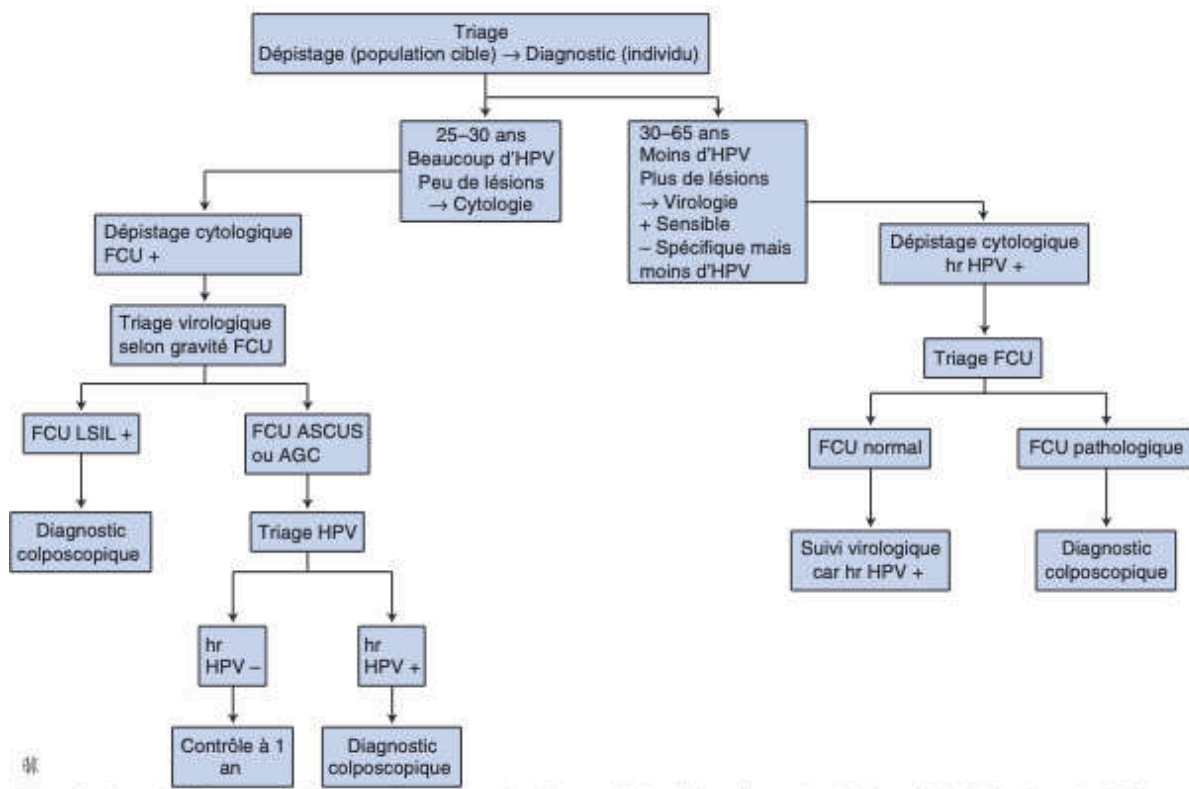


Figure 6 Du dépistage de la population cible au diagnostic de l'individu(18)

Si le cancer du col de l'utérus représente la conséquence la plus emblématique des infections à HPV, il est loin d'être la seule manifestation. En effet, au-delà du col utérin, les HPV sont impliqués dans d'autres affections, allant des lésions bénignes comme les condylomes jusqu'aux cancers dans d'autres localisations anatomiques. Nous allons donc nous intéresser aux autres manifestations cliniques.

B. Autres Manifestations :

1. Les Condylomes

Les condylomes sont des lésions macroscopiques d'origine virale, directement liée à une infection par le papillomavirus humains, généralement visibles lors d'un examen clinique standard, notamment proctologique ou gynécologiques. Ils apparaissent souvent après une période d'incubation variant de 1 à 6 mois.

Également appelés verrues anogénitales ou papillomes, les condylomes touchent autant les hommes que les femmes. Ils sont majoritairement induits par des HPV à bas risque oncogène, en particulier les types 6 et 11, retrouvés dans environ 90% des cas. La transmission s'effectue principalement par contact sexuel, mais peut également survenir par contact cutanéomuqueux avec des liquides biologiques infectés, ou plus rarement via des objets inertes.

Les condylomes se manifestent sous forme de petites excroissances parfois imperceptible à l'œil nu, mais hautement contagieuses. Bien qu'ils puissent disparaître spontanément, les condylomes peuvent se multiplier, devenir gênants, voire douloureux, justifiant une prise en charge adaptée.

a) Typologie des condylomes

o Les condylomes acuminés ou papillomes :

Ce sont les formes les plus fréquentes, aussi appelé « végétation vénérienne » ou « crête de coq » en raison de leur aspect caractéristique. Il s'agit de lésions exophytiques, visibles à l'œil nu ou à la loupe avec un aspect caractéristique de ponctuation vasculaire au sommet des papilles d'où le nom crête de coq. Ils peuvent être isolées ou multiples, localisés ou disséminés. Ce type de condylomes est presque toujours bénin. Leur siège est anogénital : vulve, pénis, scrotum, périnée, parfois dans le canal anal ou le col utérin. Ces lésions sont hautement contagieuses et peuvent se multiplier rapidement si elles ne sont pas prises en charge.

Parmi ces lésions, on distingue un sous type très fréquent appelé condylomes papuleux : il se manifeste par des papules multiples, rosées ou de couleur chair avec une surface lisse, siégeant principalement sur l'épithélium kératinisé. Bien qu'ils soient souvent associés aux HPV 6 et 11, certaines lésions co-existent avec des formes à haut grade impliquant les HPV oncogènes 16 et 18.

- Les condylomes plans :

Ces lésions, à peine visibles à l'œil nu, se présentent sous forme de macules discrètes, rosées ou rougeâtres. Leur détection repose sur l'application d'acide acétique à 5 %, révélant des zones blanchâtres caractéristiques. Ce sont des lésions plates, parfois pigmentées. Ils sont fréquemment retrouvés au niveau du col de l'utérus, du vagin ou de l'urètre et sont généralement asymptomatiques mais doivent être surveillés.

- b) Localisations en fonction du sexe

- Chez l'homme :

Les condylomes se localisent le plus souvent sous le prépuce, au niveau du sillon balanopréputial, du méat urétral ou du corps de la verge. Ils peuvent également se développer dans la région périnéale ou intra-rectale (en particulier chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes). L'examen clinique visuel suffit le plus souvent à poser le diagnostic.



FIGURE 7 : PETITES VERRUES GENITALES ROSES ET MOLLES SUR LE PENIS

- Chez la femme :

Les verrues génitales apparaissent habituellement sur la vulve, la paroi vaginale, le col utérin, le périnée et parfois autour de l'anus ou dans l'urètre. A noter que l'atteinte périnéale est retrouvée chez 20% des femmes présentant une atteinte vulvaire. Le diagnostic repose sur un examen gynécologique complet, indispensable pour exclure une atteinte du col utérin ou du vagin, souvent asymptomatique.

Après avoir détaillé les caractéristiques générales des condylomes, il apparaît pertinent de s'intéresser à certaines localisations spécifiques comme la région anale ou les infections à HPV prennent une forme plus complexe et cliniquement évocatrice.

2. Exemple du condylome acuminé et des lésions pré cancéreuses anales

Parmi les différentes localisations des condylomes, la région anale revêt une importance particulière en raison de sa fréquence, de ces particularités cliniques, et du retentissement psychologique qu'elle peut engendrer chez les patients.

Ainsi parmi les différentes manifestations cliniques associées à l'infection à HPV, les condylomes anaux ou papillomes anaux représentent une forme fréquente, bénigne mais parfois stigmatisantes, en particulier chez certaines populations à risque. Il s'agit de lésions cutanéomuqueuses bénignes, secondaires à une infection HPV, le plus souvent les types 6 et 11, à faible potentiel oncogène (24). Elles peuvent se présenter sous des formes exophytiques ou planes, de taille et de morphologie variables, comparables à des verrues rosées, blanchâtres ou grisâtres, à bord dentelé, localisées au niveau de la marge anale ou dans le canal anal.

Ces lésions anales touchent les deux sexes, bien que leur présentation puisse différer selon les habitudes sexuelles ou les facteurs de risque immunologiques. Souvent peu symptomatique, elles se traduisent cliniquement par une gêne locale, un simple prurit anal, voire par la présence de sang à l'essuyage. Leur diagnostic repose principalement sur l'examen clinique, bien que ces lésions puissent passer inaperçues pendant de longues périodes. Elles sont fréquemment découvertes de manière fortuite lors d'un examen proctologique, sous la forme d'une excroissance irrégulière de la marge anale ou signalées par le patient, décrivant une sensation de relief inhabituel. En complément de l'examen clinique visuel, certaines méthodes diagnostiques permettent d'affiner le bilan :

- Le frottis anal, dont l'analyse cytologique ou histologique peut révéler une dysplasie intra épithéliale et en préciser le grade
- L'anuscopie haute résolution, technique de référence, offre une visualisation in vivo des lésions à l'aide d'un microscope, et permet un repérage précis des zones suspectes, voir un traitement ciblé des lésions précancéreuses.

On sait que chez les patients immunocompétents, la majorité des condylomes anaux peuvent régresser spontanément, dans un délai de 4 à 6 mois, dans 30 à 70 % des cas selon les études grâce à une réponse immunitaire adaptée. (25)

L'incidence annuelle des condylomes anogénitaux est estimée entre 160 et 289 pour 100 000 personnes, avec un pic d'incidence avant 24 ans chez la femme, et entre 25 et 29 ans chez l'homme. (25)

Les principaux facteurs de risque sont la multiplication des partenaires sexuels, les rapports anaux, une infection par le VIH ou toute forme d'immunodépression, le tabagisme actif ou encore une infection concomitante chez le ou la partenaire.

Bien qu'elles soient bénignes, ces lésions sont sources d'inconfort et d'angoisse pour le patient comme le montre la figure 7 ou encore la figure 8 avec une atteinte du canal anal par des condylomes multiples.

Figure 8 (A GAUCHE) : CONDYLOMES ACUMINES DE LA MARGE ANALE

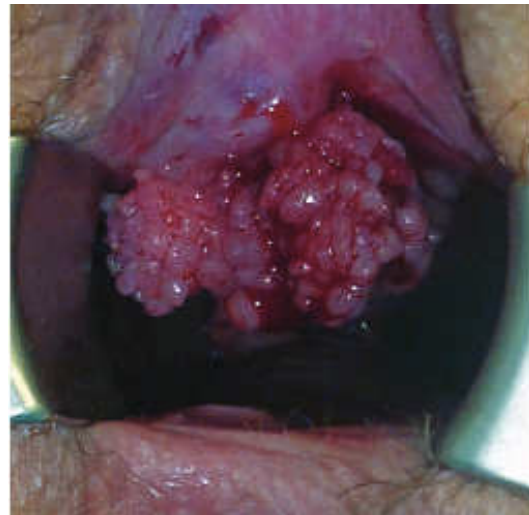


Figure 9 (A DROITE) : CONDYLOMES DU CANAL ANAL

Dans certains cas rares, les condylomes peuvent évoluer vers une forme massive appelé **Tumeur de Buschke-Löwenstein**, ou carcinome verruqueux. Il s'agit d'une forme géante du condylome acuminé, d'évolution lente mais fréquemment fistulé et surinfectée. Cette lésion, bien que le plus souvent bénigne, peut parfois abriter un carcinome épidermoïde invasif. Cette entité reste rare et plus volontiers rencontrée en cas d'antécédents de condylomes anogénitaux récidivants, non traités ou résistants aux traitements classiques. Elle est également liée aux types HPV 6 et 11, mais se distingue par son potentiel invasif et localement destructeurs bien que le risque de métastases demeure faible.



Figure 10 : TUMEUR DE BUSCHKE-LÖWENSTEIN (26)

A noter que les condylomes en tant que tels ne peuvent pas se transformer en tumeurs malignes mais une co-infection avec des HPV oncogènes (notamment 16 ou 18) est possible, pouvant mimer cliniquement un condylome et justifier une évaluation plus poussée.

Dans ce contexte, un dépistage systématique des autres infections sexuellement transmissibles, ainsi qu'une évaluation de l'état virologique du partenaire sont fortement recommandés dans un optique de prise en charge globale.

Il convient de distinguer ces lésions bénignes des véritables lésions précancéreuses anales, qui précèdent souvent l'apparition d'un carcinome épidermoïde de l'anus, une tumeur représentant plus de 90% des cancers anaux. En France, un peu plus de 2000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, avec une incidence en augmentation constante, notamment chez les femmes. Ce cancer est majoritairement induit par l'HPV 16, identifié dans plus de 80% des cas.(27)

Avant l'apparition du carcinome invasif, on observe le développement de lésions malpighiennes intraépithéliales ou ASIL (Anal Squamous intraepithelial lesions) classées en lésions de bas grade (LSIL) et lésions de haut grade (HSI) à plus fort potentiel d'évolution.

Le taux de progression des HSIL vers un cancer invasif varie de 1 à 14% à 5 ans, ce qui justifie la mise en place d'un dépistage ciblé chez les populations à risque comme :

- Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, en particulier vivant avec le VIH
- Les femmes ayant des antécédents de lésions pré cancéreuses ou de cancers gynécologiques aux HPV
- Les patients transplantés d'organes solides, du fait de l'immunosuppression prolongée

Selon les dernières recommandations françaises, le dépistage des lésions précancéreuses anales repose sur une stratégie en deux temps :

- Test HPV 16 en première intention chez les patients à risque,
- Si positivité, réalisation d'un frottis anal cytologique

En présence d'anomalie cytologique ou clinique, une anoscopie haute résolution est alors indiquée.

Les traitements des lésions précancéreuses comprennent :

- Application d'un immunomodulateur topique : Imiquimod
- Photocoagulation infrarouge
- Électrocoagulation au bistouri électrique
- Dans certain cas, l'exérèse chirurgicale.

Le taux de récurrence après traitement reste élevé, atteignant 50% à 1 an, ce qui impose une surveillance prolongée et rigoureuse. La prévention primaire consiste à se protéger contre l'infection par les HPV oncogène. L'utilisation du préservatif n'est que partiellement efficace pour réduire le risque de transmission (contrairement aux autres infections sexuellement transmises), du fait d'une contamination possible par simples contacts cutanés (transmission manuportée, notamment), voire par des objets inertes. La vaccination anti HPV constitue donc la mesure de prévention primaire la plus efficace, tant pour les condylomes anogénitaux que pour les lésions précancéreuses ou cancéreuses.

Toutefois comme précisé plus haut, les infections à HPV ne se limitent pas à la sphère anogénitale. Leur tropisme épithélial s'étend également à la région oropharyngée, ou elles peuvent être à l'origine de lésions souvent méconnues, mais cliniquement significatives, telles que la papillomatose respiratoire récurrente.

3. Papillomatose respiratoire récidivante

De façon plus rare, les lésions induites par le HPV peuvent se localiser au niveau des voies aérodigestives supérieures. Lorsqu'elles touchent le larynx, on parle de papillomes laryngés dont l'aspect évoque classiquement une lésion framboisée. Ces lésions exophytiques bénignes peuvent entraîner une gêne fonctionnelle importante, notamment une dysphonie, une toux chronique, voire une détresse respiratoire lorsque les voies aériennes sont partiellement obstruées.

La Papillomatose laryngée ou papillomatose respiratoire récidivante (PRR) (28) est une maladie rare caractérisée par le développement de lésions papillomateuses prolifératives au niveau de la muqueuse des voies aériennes supérieures, en particulier au niveau du plan glottique. Ces lésions sont exophytiques, parfois extensives et touchent à la fois les enfants et les adultes. Il en existe deux formes principales, la papillomatose respiratoire récurrente juvénile et la forme adulte. (29)

Les HPV de type 6 et 11 sont reconnus comme les principaux agents étiologiques de la PRR. Toutefois les infections impliquant le génotype 11 semblent être associées à une forme plus sévère de la maladie avec un risque d'extension extra-laryngée estimé à 16%. Une localisation prédominante sur les cordes vocales est fréquente, en particulier chez l'adulte, expliquant la dysphonie avec raucité de la voix comme symptôme principal. Chez l'enfant, la présentation peut être trompeuse et mimer un tableau d'asthme ou de bronchiolite récidivante avec une dyspnée sifflante, une toux chronique, ou encore une pneumopathie récidivant avec des épisodes d'hémoptysies, voir un retard de croissance et une dysphagie (30)

Bien que cette maladie puisse apparaître à tout âge, elle est plus fréquente chez les enfants entre 1 et 4 ans. Le mode de contamination de l'enfant n'est pas encore formellement identifié mais il pourrait être en lien avec la transmission materno-fœtale lors de l'accouchement. (31)

Chez les ados et jeunes adultes l'infection se transmet par contact direct par différent mécanisme :

- Desquamation de cellules infectées : cellules de la bouche et gorges contaminées vers une autre personne saine, par contact oro génital.
- Auto-inoculation : c'est-à-dire qu'une personne infectée peut propager le virus sur une autre partie de son corps en touchant une zone contaminée
- Voie Sexuelle : transmission lors de rapport intime
- Objets contaminés : cette transmission reste exceptionnelle.

D'un point de vue épidémiologique, selon les dernières estimations de Globocan en 2020, environs 98 000 nouveaux cas de cancers oropharyngés sont diagnostiqués chaque année dans le monde, entraînant près de 48 000 décès, avec une prédominance masculine. (32) L'incidence de ces cancers a sensiblement augmenté dans de nombreux pays occidentaux, depuis les années 1990, s'expliquant par une triple dynamique : baisse du tabagisme, évolution des comportements sexuels et forte exposition aux HPV oncogènes, en particulier le HPV 16.

En France une étude faite dans deux centres hospitaliers de Paris a révélé une augmentation spectaculaire de la proportion de cancer oropharyngé lié à HPV, de 2,7% en 1981 à 53% en 2021. Parmi les patients HPV positifs 81% étaient des hommes. (33) A l'échelle mondiale, les pays montrent des comportements similaires dans les pays développés avec une augmentation marquée des COP HPV positive, particulièrement chez les hommes, et un décalage épidémiologique lié aux cohortes nées durant l'ère post-révolution sexuelle. (34)

Le diagnostic repose sur la laryngoscopie, qui permet de visualiser directement les lésions papillomateuses, et sur la biopsie pour confirmer leur nature histologique. L'évolution est imprévisible : certaines lésions régressent spontanément, d'autres récidivent rapidement après traitement, et dans des rares cas elles peuvent évoluer vers un cancer ou se propager à la trachée et aux poumons, engageant alors le pronostic vital. (35)

Sur la Figure 11 on peut voir grâce à un endoscope les différents aspects de lésions papillomateuses du plan glottique.

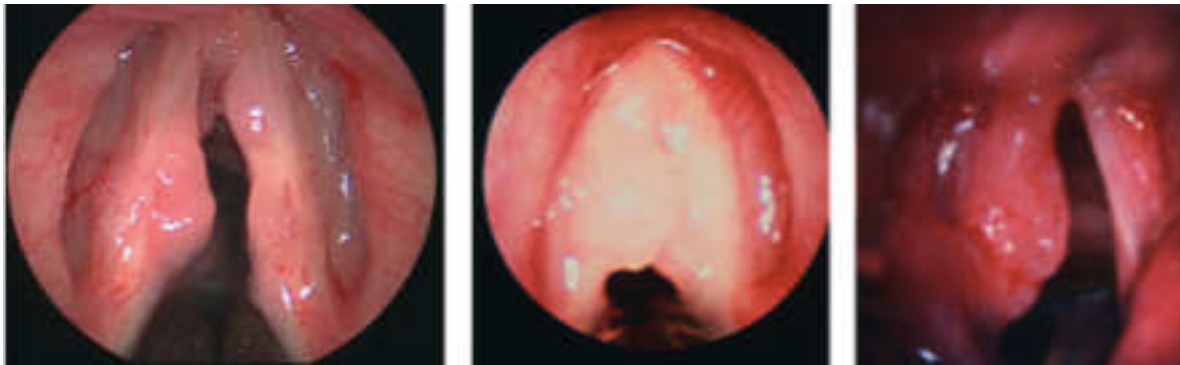


FIGURE 11 : DIFFERENTS ASPECTS DE LESIONS PAPILLOMATEUSES(36)

Il convient de noter que la fréquence réelle de la dysplasie au sein de ces lésions reste mal évaluée à ce jour. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif permettant une guérison de cette maladie. La prise en charge repose principalement sur des interventions chirurgicales, visant à désobstruer les voies aériennes et à restaurer la phonation. Ces interventions consistent en l'exérèse des papillomes sous microscopie opératoire. Dans certains cas, un traitement adjuvant peut être associé, mais aucune modalité thérapeutique n'a démontré son efficacité dans la prévention des récurrences. Une surveillance endoscopique régulière est donc indispensable, car les récurrences sont fréquentes et parfois rapides.

C'est pourquoi la vaccination prophylactiques anti HPV, notamment avec les vaccins incluant les génotypes 6 et 11, constitue aujourd'hui la stratégie de prévention primaire la plus efficace pour réduire l'incidence de cette pathologie.

Au-delà de ces manifestations bénignes, l'infection par le HPV peut évoluer vers des formes malignes notamment en cas d'infection persistante par des génotypes à haut risque. C'est ce que nous allons aborder dans le point suivant.

4. Les autres types de cancer :

Dans le domaine de la dysplasie ainsi que des cancers, la responsabilité des HPV est non seulement indiscutable, mais quasiment univoque : les alpha PV à haut risque sont ainsi responsables selon le CIRC 2018 de près de 100 % des carcinomes du col de l'utérus et de l'anus, 30 à 40 % des cancers de la vulve, de 60 à 70 % des cancers du vagin et d'environ 50 % des cancers de la verge, ainsi que de près de 40 % des cancers de la tête et du cou en Europe (66 % des cancers de l'amygdale). (37)

Chaque année en France 6 400 nouveaux cas de cancer sont causés par le papillomavirus Humain, environ $\frac{1}{4}$ surviennent chez les hommes. Les cancers de l'anus sont également fortement liés aux infections à HPV : plus de 90% sont dus à une exposition aux HPV. Pour les autres cancers ce sont 26% des cancers du pénis, 22% des cancers de la vulve et du vagin et 34% des cancers de l'oropharynx qui sont dus à une exposition aux HPV. (38)

Comme nous résume la figure 12 ci-dessous les infections à HPV représentent un fardeau non négligeable pour les femmes comme pour les hommes avec le développement d'un nombre important de cancers HPV induits.

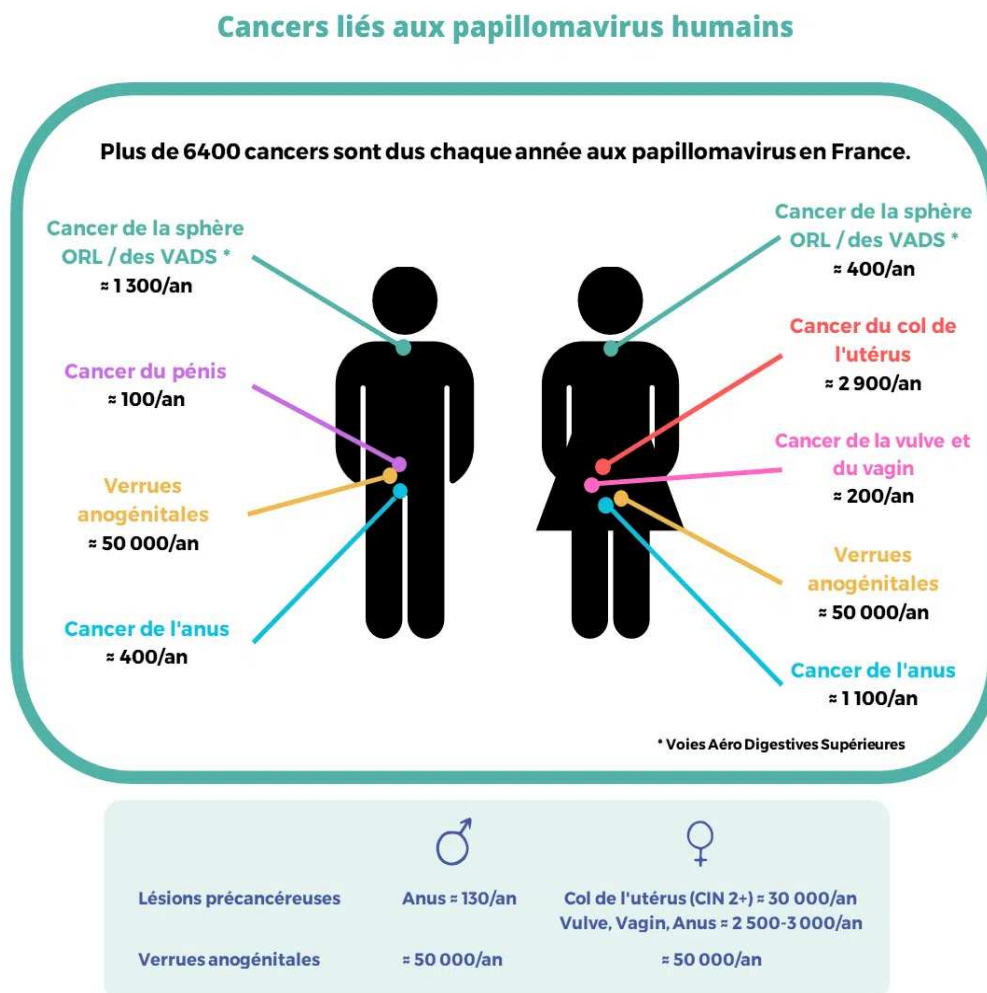


Figure 12 : Différents Cancers liés aux papillomavirus

Dans le monde, les cancers HPV-induits sont estimés à 630 000 nouveaux cas par an dans le monde. Ces cas se répartissent de la façon suivante : 83,4 % de cancers du col de l'utérus (CCU), 5,5 % de cancers de l'anus, 4,5 % de cancers de l'oropharynx, 2 % de cancers du vagin, 2 % de cancers du pénis, 1,3 % de cancers de la vulve, et 1,3 % de cancers d'autres sites des voies aérodigestives supérieures (cavité orale, larynx). (39) Les régions où l'infection à HPV du col de l'utérus est la plus prévalente sont l'Afrique subsaharienne (24 %), l'Amérique latine et les Caraïbes (16 %), l'Europe orientale (14 %) et l'Asie du Sud-Est (14 %). (2) La prévalence chez les hommes est très variable en fonction des tendances sexuelles. (29)

a) Cancers de la vulve et du vagin

Le cancer de la vulve reste une maladie rare et correspond au 4^{ème} cancer gynécologique le plus fréquent. L'âge médian au moment du diagnostic est de 77 ans et environs 90% des cas sont des carcinomes épidermoïdes. (42)

Le cancer de du vagin est encore plus rare : dans 80% des cas, il s'agit d'une localisation secondaire, souvent liée à l'extension d'une tumeur maligne rectale ou génito-urinaire.

L'infection par le papillomavirus humain (HPV) constitue le facteur de risque majeur, notamment les génotypes 16, 11, 33 et 18. On retrouve l'HPV dans :

- 40% des cancers infiltrants vulvaires
- 76% des carcinomes in situ

Les lésions HPV-induites au niveau vulvaire, vaginal et pénien incluent des condylomes, des dysplasies de haut grade et des formes cancéreuses, avec une prédominance de l'HPV 16.

Outre l'infection par l'HPV, d'autres facteurs de risque sont identifiés :

- Tabagismes
- Immunodépression (notamment infection par le VIH ou patients transplantés)
- Antécédents de lésion précancéreuses vulvaires ou cervicale
- Dystrophie vulvaire
- Diabète et obésité : qui favorisent la progression des infections HPV vers des lésions atypiques.

Une étude française (40) a montré qu'un antécédent de cancer lié à une infection par HPV multiplié par 7,2 le risque de cancer de la vulve, soulignant l'importance d'une surveillance colposcopique systématique du col, du vagin et de l'anus.

On distingue 2 principaux types de Néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) (41) :

- vHSIL (vulvar high grade squamous intraepithelial lesion) : lésions de haut grade d'origine virale, les plus fréquentes, retrouvées surtout chez les femmes jeunes (30-50 ans), liées principalement aux HPV 16, 33, 18 et 31, avec un risque d'évolution vers cancer inférieur à 10%
- dVIN (differentiated vulvar intraepithelial neoplasia) : moins fréquentes, souvent indépendantes de l'HPV. (42)

D'autres lésions vulvaires rares incluent la maladie de Paget et le mélanome vulvaire, mais leur physiopathologie reste mal comprise.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique gynécologique, l'imagerie pour l'évaluation locorégionale et la réalisation de biopsie, indispensable pour la confirmation histologique.

Le pronostic dépend du stade au diagnostic, de la taille tumorale, de la profondeur d'invasion, du statut ganglionnaire et de l'âge de la patiente.

Mais ces cancers sont sources de morbidité importante avec un mauvais pronostic au stade avancé de la maladie c'est pourquoi le dépistage précoce ainsi que la vaccination contre le HPV est essentiel pour augmenter les chances du patient.

b) Cancer du pénis

Les tumeurs malignes du pénis représentent une affection rare, touchant environ 500 hommes chaque année en France, le plus souvent âgés de plus de 60 ans, avec un âge moyen au diagnostic estimé à 71 ans. Environ 95% des cancers infiltrants du pénis sont des carcinomes épidermoïdes, dont un tiers sont liés à une infection par le HPV. (43)

Le pronostic des formes localement avancées ou métastatiques reste défavorable, avec une survie globale moyenne comprise entre 13,9 et 17,1 mois. (44)

L'infection par un HPV à haut risque oncogène joue un rôle central dans la cancérogenèse pénienne. Les génotypes les plus fréquemment impliqués sont le HPV 16 (72 %), suivi du HPV 6 (9 %) et du HPV 18 (6 %) (45).

Toutefois, d'autres facteurs de risque ont été identifiés :

- Infection par des HPV à bas risque oncogène (responsable notamment des condylomes)
- La présence d'inflammation chronique (dus à la macération, au diabète, au surpoids, au phimosis ou au lichen scléro-atrophique),
- Le tabagisme
- L'exposition aux UV
- Un faible niveau socio-économique souvent associé à un retard au diagnostic et à un accès limité à la prévention.

Enfin la classification de l'OMS a été révisée en 2022, distinguant désormais les lésions et tumeurs précancéreuses du pénis selon leur association ou non à une infection par le HPV.(46)

c) Cancer de l'oropharynx : la bouche et de la gorge

Les Cancers de l'oropharynx associées à une infection par des HPV oncogènes constituent une entité distincte au sein des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), tant sur le plan épidémiologique que clinico-biologique.

En 2020, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a recensé 98 421 cas de cancers oropharyngés dans le monde (47). Leur incidence est en constante augmentation, particulièrement dans les pays industrialisés et dépasse aujourd'hui celle de nombreux autres cancers liés au HPV.

Historiquement ces cancers étaient surtout attribués à des facteurs comportementaux tels que le tabagisme et la consommation excessive d'alcool. Toutefois, depuis les deux dernières décennies on observe une hausse significative de ces cancers induits par le HPV, principalement liés au génotypé 16. Cette évolution semble corrélée aux changements dans les pratiques sexuelles, notamment à la pratique plus fréquente du sexe oral, favorisant la transmission du HPV. (48)

En France, environs un quart des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx sont associés au HPV, avec une prédilection pour les amygdales, ou le taux de positivité atteint près de 50%. Ces cancers touchent majoritairement les hommes et présentent un pronostic plus favorable que les cancers HPV négatifs.

Les cancers de l'oropharynx représentent 15 à 20% des cancers des VADS, et sont dominés à plus de 90% par des carcinomes épidermoïdes. (49) Le terme de « cancer de la bouche », quant à lui englobe plusieurs localisations anatomiques distinctes : les lèvres, les gencives, la langue, la face interne des joues, le palais, le plancher buccal et les amygdales.

A l'échelle mondiale, le cancer de la cavité buccale se situe au 16^{ème} rang des cancers les plus fréquents et de nombreuses études confirment la forte association entre l'infection par HPV et le carcinome épidermoïde oral et oropharyngé (50).

Aux États-Unis, les cancers oropharyngés liés aux HPV ont récemment dépassé le cancer du col de l'utérus en tant que cancer HPV induits le plus fréquent. Entre 2012 et 2016, l'incidence annuelle moyenne des COP était de 19 000 cas, dont environ 13 500 attribuables au HPV, contre 10 900 pour les cancers du col utérin et 6 200 pour ceux du canal anal.(51)

Enfin, la prise en charge des cancers de l'oropharynx liés au HPV repose sur des critères pronostiques spécifiques : le stade tumoral au diagnostic, la taille et la localisation de la tumeur, ainsi que la présence ou non de métastase à distance. Le profil distinct justifie des stratégies diagnostiques et thérapeutiques adaptées.

d) Cancer de l'anus

Le Cancer de l'anus est une pathologie rare affectant la portion terminale du tube digestif, située entre le rectum et la marge anale. En France on estime à environs 2000 nouveaux cas par an, soit environs 2,5% des cancers digestifs et 6% des cancers anorectaux (25).

La forme histologique prédominante est le carcinome épidermoïde du canal anal, qui représente 95% des cas, dont seulement 5% sont métastatiques au moment du diagnostic (52). Bien que rare, son incidence est en augmentation constante et l'âge au diagnostic tend à diminuer.(53).

Cette évolution est étroitement liée à l'infection par le papillomavirus humain (HPV), en particulier le HPV 16, retrouvé dans 81% des cas , suivi du HPV 18 (4%) (54). De nombreuses études confirment une association solide entre l'infection par le HPV et la survenue du carcinome épidermoïde du canal anal.

Outre l'infection à HPV, plusieurs facteurs de risque sont identifiés, communs aux deux sexes :

- L'immunodépression : particulièrement chez les personnes vivant avec le VIH mais également chez les patients greffés d'organes solides ou atteints de maladies auto immunes
- Le tabagisme
- Les antécédents de lésions pré cancéreuses ou de cancers liés au HPV
- Les rapports sexuels anaux et la multiplicité des partenaires sexuels

Certaines populations présentent un risque accru :

- Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
- Les femmes ayant des antécédents de néoplasies génitales HPV induites,
- Les patients VIH positif

Sur le plan anatomopathologique, on distingue plusieurs formes de cancers du canal anal :

- Les tumeurs d'origine malpighienne comprenant les néoplasies intraépithéliale (dysplasie anale) et le carcinome épidermoïde qui peut se présenter sous différentes formes comme on peut le voir sur la figure 13 ci-dessous (représente 90% des cas), ainsi que le carcinome verruqueux, dont la survenue n'est cependant pas associée au HPV.



Figure 13 : Cancers épidermoïdes de l'anus (55)

- Les adénocarcinomes, représentant environ 10% des cas.
- Le mélanome anal, représentant environ 10% des cas
- Les tumeurs neuroendocrines
- Les tumeurs mésoenchymateuses
- Les lymphomes

Concernant le dépistage, selon les recommandations françaises le dépistage du cancer anal indiqué chez les populations à haut risque comprenant :

- Les personnes vivant avec le VIH
- Les hommes ayant des relations sexuelles anaux avec d'autres hommes
- Les femmes présentant des antécédents de néoplasie génitale liée au HPV
- Les patients ayant un antécédent de condylomes anaux
- Les receveurs de transplantation d'organes. (56)

Le traitement de référence repose aujourd'hui sur une radio-chimiothérapie concomitante, qui permet un contrôle locorégional efficace tout en préservant la fonction sphinctérienne dans la majorité des cas. En cas de rechute locale ou de résistance au traitement initial, une chirurgie de rattrapage par amputation abdominopérinéale peut être indiquée. Les formes métastatiques sont prises en charge par des thérapies systémiques à visée palliative, incluant la chimiothérapie et, plus récemment, l'immunothérapie, dont les résultats sont encore en évaluation.

Le pronostic dépend fortement du stade au diagnostic. La survie globale à 5 ans est estimée à environ 70%, mais diminue significativement en cas de gros volumes tumoral ou d'atteinte ganglionnaire.

Ces éléments soulignent donc l'importance d'une détection précoce, d'autant que la prévention primaire par la vaccination anti-HPV et le dépistage ciblé auprès des populations à risque demeurent insuffisamment appliquée malgré leur efficacité démontrée (57).

L'analyse des différentes manifestations associées au HPV permet de mesurer l'ampleur du fardeau lié à ce virus. Dans ce contexte, la prévention primaire, et en particulier la vaccination anti HPV, représente un levier essentiel pour réduire l'incidence de ces pathologies. La partie suivante sera consacrée à l'évaluation de l'impact de cette vaccination, en s'appuyant sur des données cliniques ainsi que sur la réalité du terrain.

PARTIE 2 : Impact de la vaccination anti-HPV : entre données cliniques et réalité du terrain :

I. Contexte mondial et français de la vaccination anti-HPV :

Depuis le début des années 1990, les avancées scientifiques sur les papillomavirus ont permis le développement de vaccins ciblant la protéine majeure de la capsid virale. Ces vaccins ont démontré une efficacité préclinique marquée, ouvrant la voie à la mise sur le marché de quatre principaux vaccins anti HPV validés par l’OMS, dont les caractéristiques sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Vaccins	Gardasil	Cervarix	Gardasil 9	Cecolin
Producteur	MSD	GSK	MSD	XIB
Types d'HPV	6, 11, 16, 18	16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	16, 18
Antigène	LI (VLPs)	LI (VLPs)	LI (VLPs)	LI (VLPs)
Système d'expression	<i>S. cerevisiae</i>	Baculovirus/Hi-5	<i>S. cerevisiae</i>	<i>E. coli</i>
Adjuvant	Al(OH)PO ₄ *	AS04***	Al(OH)PO ₄ *	Al(OH) ₃ **
Mise sur le marché	2006	2007	2014	2020

* Hydroxyphosphate d'aluminium, ** hydroxyde d'aluminium, *** hydroxyde d'aluminium + 3D-MPL (Lipide A de *Salmonella minnesota* détoxifié)

Figure 14 : Caractéristiques des différents vaccins anti-HPV (58)

Aujourd’hui la vaccination représente l’un des piliers de la prévention des infections à HPV et des cancers associés. Dans le cadre de sa stratégie mondiale, l’OMS s’est fixée pour objectif de vacciner 90% des filles avant l’âge de 15 ans. Pour atteindre cette cible, elle recommande, dans certains contextes, l’utilisation d’un schéma à dose unique, dernièrement avec le vaccin Cecolin®, ce qui a permis de vacciner près de six millions de filles supplémentaires en 2023. (59)

Parallèlement, de nouveaux vaccins, comme Walrinvax® récemment préqualifié par l’OMS et Cervavac® en Inde, visent à améliorer l’accessibilité mondiale grâce à des coûts réduits et une logistique simplifiée. Dans les pays développés, les vaccins à couverture élargie comme Gardasil 9 sont privilégiés, tandis que dans les pays à ressource limitées, les formulations plus abordables comme Cecolin® sont favorisées.(60)

A l’heure d’aujourd’hui il est nécessaire au niveau mondial de développer de nouveaux vaccins anti-HPV qui offre une couverture plus large contre différents types viraux, mais qui soit plus abordable et moins dépendant de la chaîne du froid.(61)

Les pays les plus avancés en matière de vaccination contre HPV sont principalement situés en Europe, en Océanie et en Amérique du Nord. Leur réussite repose en grande partie sur la mise en place de programmes nationaux de vaccination efficaces, que nous allons présenter ci-après.

A. Stratégies vaccinales dans les pays modèles :

La mise en place de programmes de vaccination anti-HPV a été variable selon les pays. Certains d'entre eux, grâce à des stratégies nationales ambitieuses et à une forte adhésion de la population, sont aujourd'hui considérés comme des pays modèles. Leurs résultats constituent des références pour évaluer l'efficacité des campagnes de vaccination et guider les politiques de santé à l'échelle mondiale.

1. Australie :

La première campagne de vaccination contre le HPV a été lancée en 2007 en Australie via des campagnes scolaires et communautaires. Ce pays a été l'un des premiers à introduire le vaccin contre le papillomavirus humain dans son programme national de vaccination.

Initialement, la vaccination a été proposée avec le Gardasil quadrivalent aux filles âgées de 12 à 13 ans, avec une extension progressive vers d'autres tranches d'âge lors de programme scolaire et via un programme de rattrapage jusqu'à 26 ans. En 2013 ils ont étendu leur programme aux garçons.

En 2018, l'Australie est passé au Gardasil 9 qui protégera contre 9 types d'HPV.

En 2023, entre 80 et 90% des filles et des garçons âgés de 15 ans avaient reçu au moins une dose, ils ont d'ailleurs adopté depuis février 2023 simplifié le schéma vaccinal à une dose pour les jeunes de 12 à 13 ans (62).

Concernant le dépistage cervical, depuis juillet 2022 les femmes de 22 à 74 ans peuvent effectuer des autotests de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Cette couverture vaccinale exceptionnelle avec un élargissement à toute la population jeunes et une détection par autotest depuis 2022 a montré une réduction de plus de 90% des lésions précancéreuses cervicales de haut grade, ainsi qu'une baisse des condylomes.

En résumé l'Australie recommande une vaccination autour de 12-13 ans avec un rattrapage gratuit jusqu'à 25 ans avec un schéma vaccinal à une seule dose avec Gardasil 9. A l'exception des immunodéprimés qui bénéficient de 3 doses. Ce vaccin HPV est offert gratuitement aux élèves via des programmes scolaires.

Grâce à leur couverture vaccinale élevée et leur dépistage cervical plus accessible l'Australie est sur le point d'éradiquer le cancer du col de l'utérus à long terme et pourrait devenir le premier pays du monde à éliminer le cancer du col de l'utérus. (63)

2. Le Royaume Uni :

Au Royaume-Uni, le programme national de vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) a été introduit en deux étapes :

- Il a d'abord été lancé le 1er septembre 2008 avec le vaccin bivalent Cervarix, proposé aux filles âgées de 12 à 13 ans dans le cadre d'un programme scolaire.
- En septembre 2019, ce programme a été étendu aux garçons éligibles, afin de renforcer la protection collective contre les cancers liés au HPV.

Le vaccin bivalent a été remplacé par le quadrivalent Gardasil le 1er septembre 2012, puis par Gardasil 9 à partir de 2022. Jusqu'en septembre 2023, le schéma vaccinal reposait sur deux doses pour tous les adolescents et jeunes adultes jusqu'à 25 ans. Toutefois, à la suite des recommandations du Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) et des données scientifiques récentes, le Royaume-Uni a adopté un schéma à dose unique pour toutes les personnes de moins de 25 ans.(64)

Certaines exceptions persistent :

- Les personnes immunodéprimées ou vivant avec le VIH continuent de recevoir un schéma à trois doses ;
- Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) âgés de 25 à 45 ans peuvent bénéficier d'un schéma à deux doses dans certaines cliniques spécialisées.

En parallèle, une possibilité de rattrapage avec une dose unique de Gardasil 9 est offerte à toutes les personnes jusqu'à 25 ans. Cette stratégie s'inscrit dans le cadre d'une intensification des campagnes de sensibilisation et des programmes de rattrapage, en particulier dans les zones où la couverture vaccinale reste insuffisante.

Selon les données officielles du UK Health Security Agency (UKHSA) pour 2023, la couverture vaccinale contre le HPV, après passage à une dose unique, est estimée à 72,9 % chez les filles et 67,7 % chez les garçons de Year 8 (environ 12 ans). (source)

Grâce à la vaccination scolaire dès l'âge de 12 ans et à ces programmes de rattrapage structurés, le Royaume-Uni dispose aujourd'hui d'une base solide pour évaluer l'impact réel de la vaccination sur l'incidence des cancers liés au HPV, ce qui sera abordé ultérieurement.

3. Le Canada

Depuis 2007, toutes les provinces et territoires canadiens ont instauré un programme public de vaccination contre le HPV, initialement ciblé sur les filles en milieu scolaire avec un schéma à trois doses du vaccin quadrivalent Gardasil, à l'exception du Québec ayant commencé avec une stratégie à deux doses.

À partir de l'année scolaire 2018/2019, la majorité des juridictions ont transitionné vers le vaccin nonavalent (Gardasil 9) en deux doses, incluant désormais filles et garçons.

D'après les données STARVAX (2019–2023), en moyenne 76,1 % des adolescents de 14 ans ont reçu au moins une dose et 66,8 % ont complété le schéma dans six provinces/territoires observés ; la couverture était légèrement supérieure chez les filles (77,1 %) comparée aux garçons (75 %).⁽⁶⁵⁾

Par ailleurs, des écarts significatifs existent selon les provinces, allant de 62% à 86% de couverture par dose de rappel (systèmes de doses finales) chez les filles. ⁽⁶⁶⁾

Le Canada s'est engagé à atteindre une couverture de 90 % chez les adolescents de 17 ans, conformément aux objectifs de l'OMS pour éliminer le cancer du col de l'utérus, et certaines provinces adoptent une politique « onco-eligible, always-eligible » pour permettre un rattrapage vaccinal au-delà des âges initialement ciblés.⁽⁶⁷⁾

Toutefois, des inégalités territoriales et socioéconomiques persistent, notamment au Québec où les régions plus défavorisées affichent des taux plus faibles de couverture vaccinale.

4. Les États-Unis

Aux États-Unis, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) est recommandée depuis 2006, à la suite de l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) du vaccin quadrivalent Gardasil®, qui cible les types 6, 11, 16 et 18. Initialement, la vaccination concernait les jeunes filles âgées de 11 à 12 ans, avec un programme de rattrapage proposé jusqu'à 26 ans.

En 2011, les recommandations ont été étendues aux garçons, afin d'augmenter la protection collective et de réduire l'incidence des cancers liés au HPV et des verrues génitales. En 2014, le vaccin Gardasil 9®, couvrant neuf types de HPV, a été approuvé par la FDA et a progressivement remplacé le vaccin quadrivalent.

Les recommandations vaccinales sont établies par l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), un comité consultatif chargé de définir la stratégie nationale d'immunisation. Une fois validées, ces recommandations deviennent la politique officielle des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), qui assure leur diffusion et leur mise en œuvre à l'échelle nationale.

Actuellement, la vaccination contre le HPV est systématiquement recommandée à l'âge de 11 ou 12 ans, mais peut être administrée dès 9 ans, selon le schéma suivant :

- Deux doses pour les jeunes âgés de 9 à 14 ans (intervalle de 6 à 12 mois) ;
- Trois doses pour les adolescents débutant la vaccination à partir de 15 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 26 ans.

Depuis 2018, la vaccination peut également être proposée aux adultes de 27 à 45 ans, mais la décision repose sur une discussion partagée entre le patient et le médecin.

Le financement du vaccin est assuré, pour les moins de 18 ans non assurés ou sous-assurés, par le Vaccines for Children Program (VFC), garantissant un accès élargi. La vaccination est principalement réalisée par les médecins généralistes et les pédiatres, mais peut également être administrée dans les écoles, les cliniques communautaires et les centres de santé publique.

Le suivi de la couverture vaccinale repose sur le National Immunization Survey-Teen (NIS-Teen), un programme national de collecte de données. Selon les données de 2024, la couverture vaccinale contre le HPV chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans atteint 78,2 % pour au moins une dose et 62,9 % pour la série complète. (68) Toutefois, ces taux stagnent depuis plusieurs années et restent inférieurs à l'objectif national fixé à 80 %. Par ailleurs, des disparités régionales marquées persistent, avec des taux plus faibles dans les zones rurales que dans les zones urbaines, soulignant la nécessité de renforcer les programmes de sensibilisation et d'améliorer l'accès à la vaccination.

5. Les pays nordiques

Les pays scandinaves ont adopté des politiques proactives avec des résultats remarquables. En effet, la Suède a introduit la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) en 2007 avec la disponibilité du vaccin quadrivalent Gardasil®, mais la couverture initiale restait limitée (~30 %) car la vaccination n'était pas intégrée au programme national. En 2011, le vaccin a été incorporé dans le programme national d'immunisation et rendu gratuit pour les filles âgées de 10 à 12 ans, avec un programme de rattrapage destiné aux adolescentes de 13 à 17 ans. L'administration se fait principalement en milieu scolaire, assurée par des infirmières, garantissant une équité d'accès. Depuis 2012, le Gardasil 9® est utilisé, selon un schéma à deux doses pour les enfants de moins de 15 ans et trois doses pour les plus âgées et les personnes immunodéprimées.

L'impact a été rapide, la Suède est aujourd'hui considérée comme l'un des pays les mieux placés pour atteindre une couverture vaccinale de 90 % d'ici 2030, en accord avec les objectifs fixés par l'OMS

Le Danemark a également mis en place un programme national efficace de vaccination contre le HPV.

B. *Situation en France*

En France, la vaccination contre les HPV a été introduite en 2007 avec le vaccin quadrivalent Gardasil, recommandé pour les jeunes filles de 11 à 14 ans, avant ou peu après le début de la vie sexuelle. Dès 2008 le vaccin Cervarix couvrant les HPV 16 et 18 a également été commercialisé, mais son utilisation est restée limitée et a progressivement laissé place au vaccin nonavalent Gardasil 9, introduit en 2018 et devenu le vaccin de référence pour les initiations permettant d'élargir la prise en charge avec une couverture de 9 géotypes différents.

Pendant longtemps, la stratégie vaccinale française s'est limitée aux filles. Toutefois en 2019, la Haute autorité de santé (HAS) émet une recommandation pour l'élargissement de la prise en charge pour les garçons afin de renforcer l'immunité de groupe et de réduire les inégalités de protection. Cette recommandation a été mise en œuvre à partir de janvier 2021.(69)

Néanmoins la couverture vaccinale demeure insuffisante : en 2021, une étude a montré qu'elle n'atteignait chez les filles de 15 à 18 ans que 43,6% en France métropolitaine, avec des taux encore plus faibles dans les départements et régions d'outre-mer (13,8% en Guadeloupe, 17,2% en Martinique, 22,6% en Guyane, et 24,0% sur l'île de La Réunion).(70). Depuis la rentrée 2023, la vaccination est proposée gratuitement en milieu scolaire dès la 5^{ème}, pour les filles et les garçons, dans les collèges via des équipes mobiles. Plus récemment la HAS a recommandé en mai 2025, un accès au rattrapage vaccinal pour les filles et les garçons jusqu'à 26 ans révolus.

Le calendrier vaccinal actuel prévoit 2 schémas de :

- 2 doses entre 11 à 14 ans
- 3 doses entre 15 à 26 ans révolus

Malgré ces avancées, la couverture vaccinale reste encore inférieure aux objectifs fixés. En 2022 selon Santé publique France, elle était estimée à 47,8 % chez les filles de 16 ans et seulement 13,9 % chez les garçons du même âge.(71) Ce retard s'explique par une faible acceptabilité sociale et par des disparités régionales, mais les campagnes de sensibilisation, l'extension des recommandations, et la possibilité de vaccination en pharmacie devraient favoriser une amélioration progressive.

Dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre le cancer, la France s'est fixée pour objectif d'atteindre 80% de couverture vaccinale d'ici 2030, conformément aux recommandations de l'organisation mondiale de la santé.

Cette diversité vaccinale entre les pays reflète les enjeux actuels : accroître la couverture mondiale, réduire les inégalités d'accès et prévenir efficacement les cancers liés au HPV. La suite de cette partie s'attachera à analyser l'impact réel de la vaccination, en confrontant les données cliniques issues des essais majeurs aux résultats observés sur le terrain.

C. Pharmacovigilance

La mise en place des campagnes de vaccination anti HPV s'est accompagnée d'un suivi étroit de la tolérance vaccinale, confirmant un profil de sécurité favorable avec des effets indésirables bénins et souvent transitoires.

La pharmacovigilance des vaccins contre les HPV repose sur une surveillance continue des effets indésirables après leur commercialisation, afin d'en garantir la sécurité et de détecter tout signal potentiel au sein de la population générale. Ce suivi s'appuie sur les déclarations effectuées par les professionnels de santé et les patients, centralisées en Europe par le système Eudravigilance et aux Etats-Unis par le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System). Les principales autorités sanitaires, telles que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) de l'OMS, analysent régulièrement ces données et ajustent leurs recommandations en conséquence.

De nombreuses études ont confirmé la bonne tolérance des vaccins anti-HPV, malgré une confiance parfois réduite dans certains pays. La revue systématique de Phillips et al., incluant 109 études et plus de 2,5 millions de personnes vaccinées, conclu à un profil d'innocuité comparable à celui d'autres vaccins, avec des réactions locales au point d'injection légèrement plus fréquentes pour Gardasil 9. (72)

En France, une étude de l'Assurance Maladie portant sur plus de 2 millions de jeunes filles n'a retrouvé aucune association entre la vaccination et les affections démyélinisantes du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques, à l'exception d'un possible excès de cas de syndrome de Guillain-Barré.

Toutefois, ce risque reste extrêmement faible, inférieur à un cas par million de vaccinés, et est souvent associé à une autre infection virale tel que la grippe, de plus les études menées au Danemark, en Suède et au Royaume Uni n'ont pas confirmé cette association. Par ailleurs, les données américaines du CDC n'ont montré aucune différence significative dans l'incidence de ce syndrome entre les populations vaccinées et non vaccinées.(73)

Le GAVCVS a également écarté tout lien causal entre la vaccination anti-HPV, le syndrome douloureux régional complexe ou le syndrome de tachycardie orthostatique posturale. (74)

Dans l'ensemble, l'accumulation des données internationales confirme un rapport bénéfice/risque très favorable pour les vaccins anti-HPV, qui restent un outil majeur de prévention des cancers liés aux infections à HPV.

II. Preuves cliniques et impact en vie réelle de l'efficacité des vaccins

A. *Preuves cliniques*

Les preuves cliniques reposent principalement sur quelques essais de phase III, ayant inclus des dizaines de milliers de participants. Ces essais de phases III ont pour objectif de fournir les preuves décisives d'efficacité et de sécurité nécessaire à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Pour cela elle doit répondre à une méthodologie particulière. Dans le cas des vaccins anti HPV il existe plusieurs essais pivot :

- FUTUREI/II pour Gardasil (75)
- PATRICIA pour Cervarix
- V503-001 pour Gardasil 9

Ces différentes études ont permis de démontrer l'efficacité des vaccins anti-HPV sur les infections persistantes et les lésions précancéreuses du col de l'utérus, mais aussi sur les condylomes.(76) Dans cette thèse nous ne nous n'attarderons pas sur ces essais cliniques car même si ces essais cliniques randomisés ont permis de démontrer avec rigueur l'efficacité et la tolérance des vaccins anti HPV, leur portée reste, par définition, limitée à des populations sélectionnées. Or, pour mesurer réellement l'impact d'une stratégie vaccinale, il est nécessaire de l'évaluer dans des conditions de vie réelle, c'est-à-dire à l'échelle d'une population générale et dans des contextes de santé variés.

C'est pourquoi il est essentiel de compléter les données issues des essais cliniques par des études observationnelles et épidémiologiques, permettant d'analyser la réduction de l'incidence des infections à HPV à savoir les lésions précancéreuses et les cancers associés, ainsi que d'apprécier les bénéfices collectifs liés à une couverture vaccinale élargie.

Ces preuves en vie réelle n'ont pu être étudiées que récemment, à la suite de la mise en place progressive des différents programmes de vaccination. C'est ce que nous allons examiner à travers les principales études disponibles.

B. Preuves en vie réelle de l'impact de la vaccination anti-HPV

1. Réduction du cancer invasif du col de l'utérus et diminution des lésions précancéreuses

a) Étude Anglaise

“The effects of the national HPV vaccination program in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study”

Rappelons tout d'abord que l'objectif de la vaccination anti-HPV est de prévenir les lésions précancéreuses et le cancer du col de l'utérus, en agissant en amont sur les infections par les HPV oncogènes.

En décembre 2021 une étude observationnelle de grande ampleur a été publiée dans « The Lancet » par Falcaro et ses collaborateurs, portant sur l'effet du programme de vaccination instauré en Angleterre en 2008. Ce programme de vaccination a débuté en Angleterre le 1^{er} septembre 2008 avec le vaccin bivalent Cervarix, ciblant les types 16 et 18 du HPV, responsables de la majorité des cancers du col de l'utérus. Ce programme prévoyait une vaccination de routine des filles de 12 à 13 ans, ainsi qu'un rattrapage pour les jeunes filles de 14 à 18 ans.

Bien que remplacé par le vaccin quadrivalent Gardasil en 2012, seul l'impact de Cervarix a été analysé dans cette étude.

Ici l'étude s'appuie sur des registres nationaux et inclut toutes les femmes âgées de 20 à 64 ans ayant été suivies entre janvier 2006 et juin 2019. L'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus ainsi que celle des lésions précancéreuses de haut grade (CIN3) ont été comparées entre les cohortes éligibles à la vaccination et celles non éligibles, à l'aide de modèles statistiques ajustés selon l'âge, la période et le dépistage cervical.

Les résultats montrent une réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus selon l'âge d'administration du vaccin :

- 87% chez les femmes vaccinées entre 12 et 13 ans
- 62% chez celle vaccinées entre 14 et 16 ans
- 34 % chez celles vaccinées entre 16 et 18 ans

Concernant les lésions précancéreuses CIN3, la réduction atteint jusqu'à 97% chez les filles vaccinées précocement entre 12 et 13 ans. (77)

En termes de santé publique les auteurs estiment que d'ici 2019 environs 448 cas de cancer du col et 17 235 cas de CIN3 ont été évités grâce à la vaccination.

Ces résultats permettent aux auteurs de conclure que le programme de vaccination a presque éradiqué le cancer du col de l'utérus chez les femmes nées à partir du 1^{er} septembre 1995. Cette étude l'une des plus vastes en condition réelle, constitue une preuve robuste de l'efficacité d'un programme de vaccination à grande échelle pour prévenir un cancer lié à une infection virale. Toutefois, les auteurs soulignent certaines limites, notamment le suivi encore relativement court pour les cohortes les plus jeunes et l'absence d'analyse de l'impact chez les garçons, qui n'étaient pas inclus dans le programme initial.

b) Étude suédoise :

“Human Papillomavirus Vaccination and Risk of Invasive Cervical Cancer”

Afin de confirmer et de compléter les résultats observés en Angleterre, une étude suédoise publié dans le NEJM en septembre 2020, a évalué l'impact de la vaccination anti HPV sur le risque de cancer invasif du col. Basée sur un suivi de plus de 1,6 millions de jeunes femmes, cette étude nationale à très grande ampleur apporte des données supplémentaires particulièrement solides. C'est l'une des premières études à démontrer une réduction directe des cancers invasifs et pas seulement sur les lésions précancéreuses avec un impact clair sur l'âge de la vaccination. Elle illustre ainsi, dans un autre contexte de santé publique, l'efficacité de la vaccination en conditions réelles et renforce les conclusions de l'étude anglaise.

Intéressons-nous un peu plus à cette étude qui nous le verrons par la taille de son échantillon, la qualité de ces registres ainsi que la robustesse des ajustements statistiques confèrent à ces résultats une grande fiabilité.

Tout d'abord, l'objectif premier de la vaccination anti-HPV est de prévenir le développement de cancer du col de l'utérus en empêchant l'infection par les principaux HPV oncogène. En Suède la vaccination a été autorisée en 2006 avec le vaccin quadrivalent (Gardasil). La campagne a d'abord ciblé en 2007 les jeunes filles de 13 à 17 ans, avant d'être intégré en 2012 dans un programme scolaire pour les toutes les filles de 10 à 12 ans avec un schéma à 2 doses. Parallèlement, un dépistage organisé du cancer du col est proposé à toutes les femmes de 23 à 64 ans, tous les 3 à 7 ans en fonction de leur âge.

Des études antérieures sur les vaccins anti HPV incluant des essais randomisés ont montré l'efficacité de ces vaccins sur les infections à HPV, les verrues génitales ainsi que les lésions cervicales pré cancéreuse de grade 2 et 3 (CIN 2 et CIN 3). Cependant ils ne permettaient pas d'évaluer directement son impact sur le cancer invasif, en raison du trop long délai entre l'infection à HPV et la détection clinique du cancer du col, ainsi que du faible nombre de cas observés dans ces études (moins de 10 cas)(78)

C'est pourquoi, dans cette étude suédoise, ils ont utilisé d'autres données nationales, provenant du registre suédois, connus pour leur exhaustivité et leur fiabilité ainsi que d'autres déterminants, pour faire le lien entre la vaccination contre le HPV et le risque ultérieur de cancer du col de l'utérus.

Méthode :

L'étude a inclus une population ouverte de 1,67 millions de filles et femmes âgées de 10 à 30 ans suivies de 2006 à 2017. Ils ont réussi à affiner leurs critères d'étude de population en n'incluant que des personnes qui n'avaient jamais été vacciné contre le HPV auparavant et qui n'avait jamais été diagnostiqué d'un cancer du col de l'utérus. De plus toutes les femmes qui avaient immigré en Suède après le 1^{er} janvier 2006 ont été exclue de l'étude car ils ne pouvaient pas suivre leur statut de vaccination antérieur ainsi que celles qui ont été perdus du registre (émigré ou décédé) et toutes celles qui ont eu 31 ans avant la fin de l'étude.

Au total, ils ont suivi cette population sur 11 ans et ont obtenue pour leur cohorte une population de **527 871 filles vaccinées** avec au moins une dose.

Pour évaluer l'association entre la vaccination contre le HPV et le risque de cancer invasif du col de l'utérus ils ont contrôlé différents points :

- L'âge lors du suivi
- L'année de naissance
- Le lieu de résidence
- Des déterminants sociaux et économiques comme : l'éducation reçue, la classe sociale, les antécédents médicaux des parents.

Toutes ces données ont été mesurées en valeurs fixes avant le début du suivi pour servir de variable à leur étude.

Analyse Statistique :

Dans leurs analyses les chercheurs ont voulu vérifier si l'effet protecteur de la vaccination anti-HPV variait en fonction de l'année de naissance des personnes vaccinés (car certaine génération ont bénéficié d'une couverture vaccinale plus grande que d'autres donc un meilleur accès à la vaccination).

L'objectif était de voir s'il y avait une protection collective avec un effet de groupe en plus de la protection individuelle par le vaccin. Pour éviter de fausser les résultats en incluant des cancers déjà présents avant la vaccination, ils ont instauré une période tampon de 1 à 5 ans. De ce fait en attendant quelques années pour commencer à observer les effets, ils s'assurent que les cancers détectés après la vaccination sont bien des cas évités grâce au vaccin.

Pour éviter de biaiser les résultats en diminuant la taille de l'échantillon avec les données manquantes (dossiers médicaux partiels, données sur les revenus incomplets, pas de renseignement du niveau d'éducation) ils ont utilisé une technique statistique appelé « imputation multiple ». Ils ont identifié les variables où il manquait des données et ont utilisé les confirmations connues des autres participants avec un profil similaire afin de prédire ces valeurs manquantes. Cela a permis d'améliorer la précision et la fiabilité de l'étude plutôt que de réduire l'échantillon en supprimant ces données.

Avant de faire l'analyse les chercheurs ont d'abord évalué la puissance statistique de l'étude c'est-à-dire à quel point l'étude a des chances de s'apercevoir que le vaccin

réduit vraiment le risque de cancer du col de l'utérus. Une puissance élevée signifie que l'étude est bien conçue et a peu de chance de passer à côté d'un vrai effet, si la puissance est faible cela signifie qu'elle ne peut pas détecter d'effet réel. La puissance statistique est exprimée par un pourcentage ou une valeur entre 0 et 1 (en général il faut au moins 80% pour avoir une probabilité de détecter un effet réel et éviter un trop grand nombre de faux négatif). Dans cette étude la puissance statistique était de 0,94.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la puissance statistique comme la taille de l'échantillon, l'ampleur de l'effet attendu (ici la réduction du risque), la couverture vaccinale, l'effet de groupe, la durée du suivi, le taux d'incidence dans la population non vaccinée. Le taux d'incidence est la mesure du nombre de nouveaux cas d'une maladie (ici le cancer du col de l'utérus) sur une période donnée, dans une population donnée. Il est exprimé en cas pour 100 000 personnes/années. On va donc mesurer combien de personnes développent de cancer chaque année pour 100 000 personnes. Ici on va regarder le taux d'incidence entre les groupes vaccinés et non vaccinés.

Ils ont alors utilisé le modèle de régression de Poisson pour comparer les taux d'incidence avec un ajustement pour l'âge, l'année, le lieu de résidence ainsi que les caractéristiques parentales. Les résultats sont rapportés sous forme de ratio de taux d'incidence et d'intervalle de confiance afin de quantifier l'effet de la vaccination sur le risque de cancer du col de l'utérus. Les chercheurs ont utilisé plusieurs logiciels pour leur gestion des données, le calcul de la puissance ainsi que les analyses statistiques. L'étude a utilisé des intervalles de confiance (IC) à 95% pour rapporter les résultats des taux d'incidence relatifs. Ils ont été calculés à l'aide de la méthode du Bootstrap qui repose sur des répétitions aléatoires afin d'estimer l'incertitude des résultats. Un IC est une plage de valeurs qui permet d'estimer l'incertitude autour d'une mesure comme le taux d'incidence. Dans cette étude les IC à 95% indiquent que si l'étude était répétée plusieurs fois, 95% des résultats correspondrait aux véritables valeurs du taux d'incidence. Cela permet de vérifier la précision des résultats et de comprendre si les effets observés sont fiables ou dus à la chance.

Résultats :

Dans cette étude ils ont inclus 1,67 millions de filles et femmes âgées de 10 à 30 ans, dont 527 871 ont reçu au moins une dose de vaccins anti-HPV.

Ils ont ensuite regardé l'évolution dans une population vaccinée ainsi que dans une population non vaccinée et ont considéré la vaccination contre le HPV comme une exposition variable dans le temps. Comme il n'y avait pas de vaccin avant 2006 ils ont pu faire une comparaison entre des personnes qui recevait le vaccin pour la première fois et des personnes qui n'en avait jamais reçu (parmi les vaccinés, 83,2% ont commencé la vaccination avant 17 ans).

Au cours de l'étude 19 cas de cancer du col de l'utérus ont été observés chez les femmes vaccinées contre 538 chez celles non vaccinées. L'incidence était de 47 pour 100 000 chez les femmes vaccinées, contre 94 pour 100 000 chez les non vaccinés, correspondant à une réduction de 49% du risque global :

- Vaccination avant 17 ans → réduction du risque de 88%
- Vaccination entre 17 et 30 ans → réduction du risque de 53 %

Ces premiers résultats illustrent déjà l'impact de la vaccination sur la réduction du risque de développement de cancer du col de l'utérus et montre que l'efficacité est maximale lorsque le vaccin est réalisé précocement. Dans cette étude la vaccination avant 17 ans réduit le risque de développer un cancer du col de l'utérus de 88%, même si la vaccination après 20 ans est encore protectrice elle reste moins puissante.

Pour mieux comprendre les résultats de cette étude nous allons analyser la Figure ci-dessous.

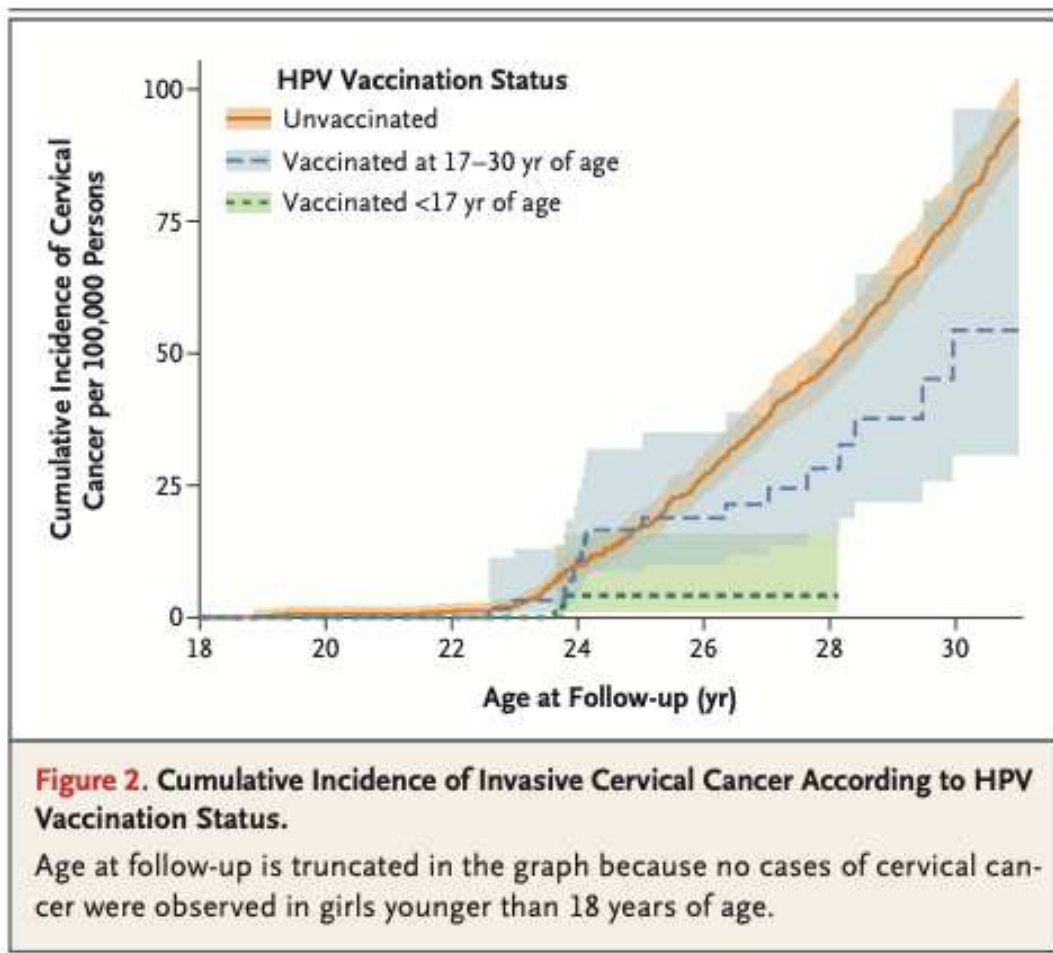


Figure 15 : Incidence cumulée du cancer du col de l'utérus selon le statut vaccinal

Ce graphique (79) nous montre l'incidence cumulative du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge (18 à 30 ans) selon le statut vaccinal anti HPV :

- La courbe orange représente les femmes non vaccinées avec une incidence cumulée de cancer du col de l'utérus dès 23 ans, cela s'explique car c'est l'âge auquel les Suédoises participent pour la première fois au dépistage.
- La courbe bleue représente les femmes vaccinées entre 17 et 30 ans : on voit une incidence modérée mais toujours supérieurs à celles vaccinées avant 17
- La courbe verte en pointillée correspond aux filles vaccinées avant 17 ans avec une incidence très faible voir quasiment nulle jusque 28/30 ans
- Les zones colorées autour des courbes correspondent aux intervalles de confiance.

On voit bien que le début de la vaccination à un âge plus jeune est associé à une plus grande efficacité dans la prévention des cancers du col de l'utérus. On peut donc dire que la protection contre le cancer du col de l'utérus est maximale quand le vaccin anti HPV est administré avant 17 ans et que cette vaccination contre le HPV protège efficacement contre le développement du cancer du col de l'utérus

Cette étude confirme, dans un contexte national différent, l'impact majeur de la vaccination anti HPV sur la prévention du cancer invasif du col de l'utérus. La puissance statistique de l'analyse, un large effectif étudié et la qualité des registres renforcent la fiabilité de conclusions. En revanche l'absence d'effet de groupe (protection collective) souligne l'importance de maintenir une couverture vaccinale élevée et précoce pour maximiser les bénéfices en santé publique.

Ensemble ces deux études anglaises et suédoises apportent des preuves complémentaires de l'efficacité de la vaccination anti-HPV en condition réelle. L'étude anglaise nous montre une réduction majeure des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, particulièrement lorsque la vaccination est initiée à 12-13 ans. L'étude suédoise confirme cet effet protecteur, en montrant pour la première fois une diminution significative du risque de cancer invasif du col de l'utérus, avec une protection maximale lorsque la vaccination est réalisée avant 17 ans. Ensemble ces travaux soulignent l'importance d'une vaccination précoce et à large couverture dans la population générale.

Pour compléter cette vision, nous allons nous intéresser aux données issues d'autres pays comme l'Australie qui a été un des premiers pays à mettre en place des programmes de vaccination à grande échelle et dont l'expérience permet d'évaluer l'impact du vaccin dans des contextes épidémiologiques variés.

2. Effets sur les condylomes génitaux

L'Australie dans son programme de vaccination a d'abord ciblé les jeunes filles dès 2007, puis a étendu son programme aux garçons en 2013 afin d'assurer une couverture vaccinale universelle. L'étude menée par Chow et al. Publiée en 2021 dans *The Lancet infectious Diseases* analyse l'impact de cette stratégie à grande échelle sur l'incidence des condylomes génitaux entre 2004 et 2018, à partir des données nationales de surveillance sentinelle.

L'analyse porte ici sur plus de 237 000 consultations dans 35 cliniques de santé sexuelles. Les chercheurs ont réalisé une analyse transversale répétée des diagnostics de condylomes génitaux chez des femmes et des hommes hétérosexuels australiens consultant entre 2004 et 2018. Ils ont calculé des ratios de prévalence des condylomes en utilisant des modèles de régression log-binomiale en comparant diverses périodes :

- Période pré vaccination : 2004-2007
- Période de vaccination féminine uniquement : 2007-2013
- Période de vaccination universelle 2013-2018
- Ensemble de période de vaccination (2007-2018)

L'analyse a inclus 121 038 hommes et 116 341 femmes. Les auteurs rapportent une réduction des condylomes génitaux de 58% chez les femmes et 45 % chez les hommes hétérosexuels après l'introduction du vaccin.

Comme nous le montre la figure ci-dessous, l'effet est plus marqué encore chez les plus jeunes (15-20 ans), atteignant jusqu'à 80% chez les femmes entre 15 et 20 ans, et 70% chez les hommes du même âge. (80)

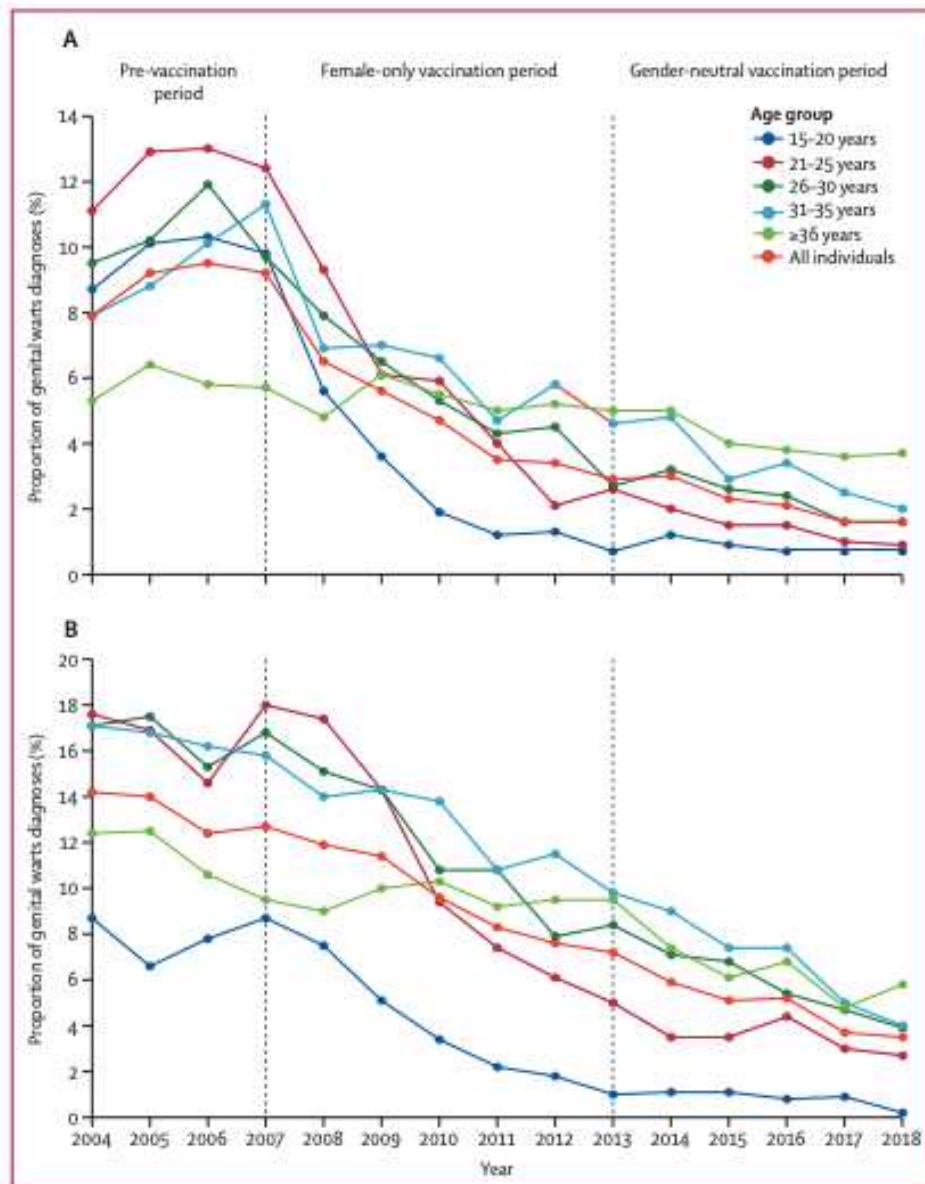


Figure 16 : Proportions des diagnostics de verrues génitales chez les femmes (A) et les hommes hétérosexuels (B) nés en Australie entre 2004 et 2018

On voit bien sur le schéma que la vaccination universelle en 2013 a amplifié cette baisse, conduisant à une réduction de plus de 90% des condylomes chez les 15-20 ans.

Ces résultats confirment l'efficacité du vaccin anti-HPV non seulement contre les lésions précancéreuses et les cancers invasifs, mais aussi contre les infections génitales bénignes. Ils illustrent l'importance d'une vaccination précoce et à large couverture.

Au-delà du cancer du col de l'utérus, qui constitue aujourd'hui le modèle le mieux étudié, ces résultats ouvrent la voie à l'évaluation de l'efficacité de la vaccination contre d'autres cancers liés à HPV. Les prochaines années devraient ainsi permettre de documenter, grâce aux registres et aux études à plus grande ampleur, l'effet protecteur de la vaccination sur l'ensemble de ces cancers, mettant en avant la place de la vaccination comme outil majeur de prévention en santé publique.

Notre rôle de pharmacien d'officine dans le cadre de cette vaccination anti-HPV ne cesse d'évoluer et prend toute son importance. En effet depuis 2022 les pharmaciens d'officine sont autorisés à vacciner contre le HPV, et depuis 2023 également à le prescrire pour tous les jeunes enfants dès 11 ans selon certaines modalités. Le pharmacien est particulièrement bien placé pour :

- Informer et rassurer les parents quant à la sécurité et l'efficacité du vaccin anti-HPV pour leurs enfants
- Encourager la vaccination des adolescents au moment le plus opportun
- Proposer le rattrapage vaccinal jusqu'à 26 ans, en insistant sur les bénéfices même en cas de rapports sexuels déjà débutés
- Lutter contre les idées reçus et l'hésitation vaccinale en apportant des explications claires et adaptées
- Accompagner les jeunes adultes qui ne bénéficient plus forcément de suivi que ce soit gynécologique ou même médical.

C'est pourquoi il est important pour le pharmacien d'officine de connaître toutes les modalités concernant ces infections à HPV et les vaccins.

Discussion :

Ce travail a permis dans un premier temps de rappeler la définition du HPV et de mieux comprendre les conséquences d'une infection, avant de rassembler les preuves scientifiques démontrant l'impact positif de la vaccination.

Si le cancer du col de l'utérus reste le modèle le plus étudié et le plus connu, la charge liée aux autres cancers HPV induits existe et est désormais bien documentée. Face à cela, la vaccination s'impose comme un outil efficace et incontournable de prévention primaire, d'autant plus que le dépistage n'existe que pour le cancer du col de l'utérus. Au-delà de la théorie scientifique il s'agit surtout de donner des outils concrets au pharmacien d'officine pour renforcer son rôle de conseil et de conviction au comptoir, afin d'améliorer la couverture vaccinale.

A l'heure d'aujourd'hui en France celle-ci reste insuffisante, loin derrière celle observée dans plusieurs pays modèles. Ce retard s'explique par plusieurs freins : persistance d'une hésitation vaccinale, défiance accentuée par la pandémie et la vaccination anti-Covid, mais aussi un manque de relais efficace pour informer et sensibiliser le grand public. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine apparaît comme un acteur incontournable. Par sa proximité, sa disponibilité, sa relation de confiance avec son patient ainsi que son expertise, nous sommes idéalement placés pour promouvoir cette vaccination, rassurer les patients, convaincre les adolescents et encourager le rattrapage vaccinal jusqu'à 26 ans et ainsi contribuer à l'atteinte d'une immunité collective protectrice.

Mon expérience personnelle m'a permis de constater à quel point ce rôle est essentiel. A plusieurs reprises j'ai eu à délivrer des prescriptions de GARDASIL 9 à des patients qui n'en avaient peu ou pas entendu parler avant l'intervention de leur médecin. C'est pourquoi il est important de pouvoir en parler librement au comptoir avec des mots que les patients comprennent, afin de se rendre crédible et accessible. Pour moi il est important de rappeler à mes patients que :

- La vaccination anti HPV a désormais plus de 15 ans de recul. Elle est considérée comme une vaccination sûre et efficace.

En 2016, 86 pays ont introduit cette vaccination dans leur programme national ou régional, et depuis 2018 l'ensemble des pays européens l'ont adoptée dans leur programme. Plus de 300 millions de doses ont été administrées dans le monde, avec

une surveillance internationale rigoureuse et des résultats d'études confirmant leur excellent profil de sécurité, reconnu officiellement par l'OMS. Par exemple il y a une étude pour montrer qu'aucun lien entre le vaccin anti HPV et les maladies auto immunes comme la sclérose en plaque ou le syndrome de Guillain Barré n'a été démontré.

- Le HPV est une infection sexuellement transmissible :

Lors de la délivrance de préservatifs remboursés, qu'il s'agisse d'une demande spontanée ou sur prescription, il est pertinent de rappeler aux patients que le préservatif, bien qu'indispensable dans la prévention des IST, ne protège que partiellement contre le HPV. En effet le virus peut franchir la barrière du préservatif et se transmettre par simple contact cutané ou muqueux.

- Le dépistage ne concerne que le cancer du col de l'utérus :

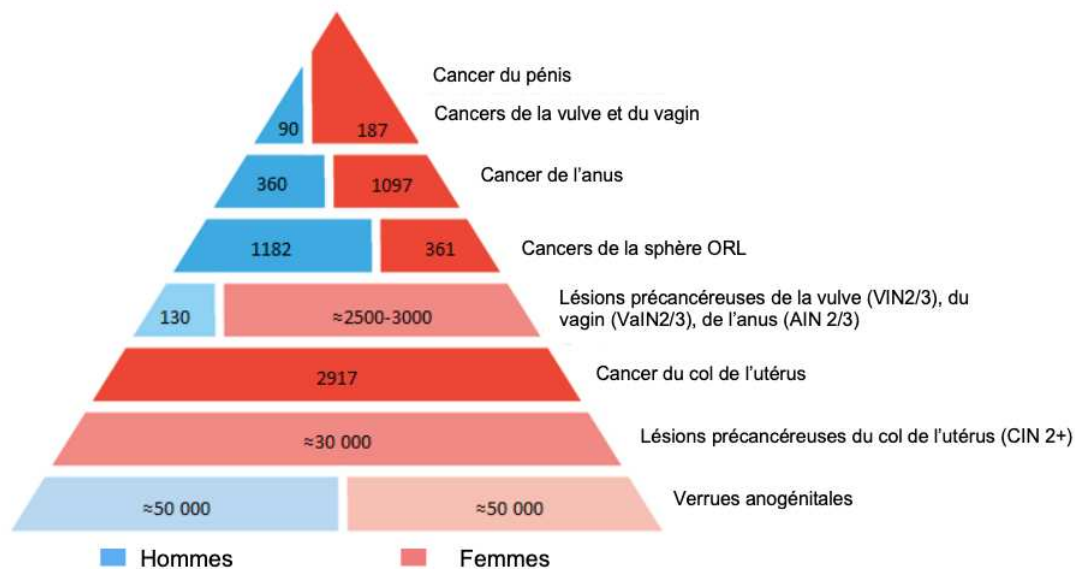
Or les infections à HPV sont également responsables d'autres pathologies, notamment des condylomes et plusieurs autres types de cancers mêmes avec une incidence faible. La vaccination permet une protection beaucoup plus large que le seul dépistage.

- Le rattrapage vaccinal reste tout aussi important, même après le début de la sexualité : Le plus tôt est le mieux, mais il n'est jamais trop tard !

En effet il n'est pas rare lors d'une délivrance de pilule contraceptive ou à l'occasion de l'injection du rappel DTCaP à 25 ans de pouvoir aborder le sujet du rattrapage avec le Gardasil 9. Il est utile de rappeler que cette vaccination peut être faite en même temps que le rappel DTCP et que toute initiation du schéma vaccinal avant le 26^{ème} anniversaire donne droit à une prise en charge à 100% des 2 doses de rappel suivante.

- Les HPV touchent aussi bien les filles que les garçons

En effet le HPV est responsable de 6 types de cancers chez les femmes ET chez les hommes. La représentation graphique ci-dessous illustre bien le fardeau de ces maladies induites par les papillomavirus.



* La représentation graphique ci-dessus n'est pas à l'échelle

Figure 17 : Représentation graphique du fardeau des maladies induites par les papillomavirus en France chez les hommes et les femmes d'après Shield et al., 2018, Hartwig et al., 2015. (ZOTERO HAS)

On pourra rappeler que le HPV est responsable de 6300 nouveaux cas de cancers par an en France ce qui représente environs 17 nouveaux cas par jour.

- La vaccination est sûre et efficace :

Elle prévient jusqu'à 90% des lésions pré-cancéreuses et est efficace sur les lésions bénignes comme les condylomes qui peuvent parfois être handicapants. De plus en plus d'études le prouvent avec un vrai impact en vie réelle et on peut dire qu'aujourd'hui l'efficacité des vaccins est démontrée.

- Faible couverture vaccinale française contrairement à d'autres pays modèles :

En comparaison internationale, la France présente encore une couverture vaccinale anti HPV insuffisante, bien en deçà des objectifs fixés par l'OMS. Alors que les pays modèles comme l'Australie et le Royaume Uni dépassent les 80% de couverture grâce à des programmes scolaires systématiques et une forte adhésion de la population.

- Grande protection et remboursement possible en France :

Il semble important de souligner aux patients qu'ils ont la chance de pouvoir bénéficier du vaccin Gardasil 9 qui protège contre plusieurs types d'HPV et qui malgré son cout élevé, est intégralement remboursé en France. Cette accessibilité est loin d'être universelle : dans de nombreux pays moins développés, le prix, le manque de doses disponibles ou encore des contraintes économiques limitent l'accès et les populations doivent se contenter de vaccins couvrant moins de génotypes.

Après cette vaccination reste la question de la dose de rappel, en effet le vaccin protège contre différents types d'HPV, et au plus il est réalisé précocement au mieux il protège, ce qui semble logique quand on s'intéresse d'un peu plus près à l'immunologie. Qu'en est-il de l'immunité à long terme ? Après avoir éplucher ce qu'il se passe au niveau des HPV dans le monde, il apparait que plus la vaccination sera mise en place de manière précoce et collective, plus nous aurons de chances de réduire ces lésions pré cancéreuses et la circulation des HPV...

Il est intéressant de noter que dans le monde la prise en charge des HPV prend de plus en plus d'ampleur. En effet l'OMS recommande une vaccination universelle, précoce et équitable avec un objectif de couverture mondiale de 90% d'ici 2030, faisant de la vaccination anti-HPV un enjeu **mondial de santé publique**, au même titre que la lutte contre le VIH ou le paludisme.

A travers mon expérience, j'ai également pu constater des situations concrètes où la vaccination anti HPV semblait avoir un bénéfice clinique direct, comme chez ma patiente de 55 ans diabétique et sous Tremfya (immunosuppresseur pour son Psoriasis), qui s'est vu octroyé une prise en charge pour 3 injections à la demande de sa gynécologue après plusieurs examens revenus positifs aux HPV oncogènes. Cette patiente ne présentait plus d'infection un an plus tard. Bénéfice réel ou simple coïncidence ?

On peut noter que certaines stratégies thérapeutiques sont en cours avec le développement de vaccins thérapeutiques qui visent à traiter les infections HPV déjà présentes ainsi que les lésions pré-cancéreuses. On parle de vaccins à ARN ou ARNm ciblant des protéines des HPV oncogènes ou encore d'immunothérapies combinées, toutes ces stratégies sont encore expérimentales mais pourraient révolutionner la prise en charge.

De ce fait l'implication du pharmacien d'officine, par son rôle central en matière d'information, de prescription et d'administration, sera déterminante pour faire progresser la couverture vaccinale en France et tendre vers l'objectif fixé par l'OMS.

Bibliographie

1. Infection aux Papillomavirus (HPV) et risques de cancer • Cancer Environnement. Cancer Environnement [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/infection-a-papillomavirus-humains-hpv/>
2. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2010;38(3):199-204. doi:10.1016/j.gyobfe.2010.01.003
3. Papillomavirus Humain. CrossRef Listing Deleted DOIs. 2000. doi:10.1016/s2211-9698(22)74932-1
4. Nantel É, Mayrand MH, Audibert F, Niyibizi J, Brassard P, Laporte L, et al. Association between the Mode of Delivery and Vertical Transmission of Human Papillomavirus. *Viruses*. 16 févr 2024;16(2):303. doi:10.3390/v16020303 PubMed PMID: 38400078; PubMed Central PMCID: PMC10893054.
5. Khayargoli P, Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, et al. Human Papillomavirus Transmission and Persistence in Pregnant Women and Neonates. *JAMA Pediatr*. 1 juill 2023;177(7):684-92. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.1283 PubMed PMID: 37213128.
6. Remschmidt C, Kaufmann AM, Hagemann I, Vartazarova E, Wichmann O, Delere Y. Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection and High-Grade Intraepithelial Lesion in Women Aged 20 to 31 Years in Germany. *Int J Gynecol Cancer*. mars 2013;23(3):519-26. doi:10.1097/IGC.0b013e318285a4b2
7. Del Pino M, Vorsters A, Joura EA, Doorbar J, Haniszewski M, Gudina IA, et al. Risk factors for human papillomavirus infection and disease: A targeted literature summary. *J Med Virol*. févr 2024;96(2):e29420. doi:10.1002/jmv.29420 PubMed PMID: 38377121.
8. Onwuamah CK, Feng N, Momoh AE, Uwandu M, Ahmed RA, Idigbe I, et al. Prevalence and risk factors for high-risk human papillomavirus infection among women from three southern geopolitical zones of Nigeria. *Front Oncol*. 2023;13:1254304. doi:10.3389/fonc.2023.1254304 PubMed PMID: 37876969; PubMed Central PMCID: PMC10593479.
9. Anatomie et cytologie pathologiques, 4e édition - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 7 avr 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/toc/3-s2.0-C20210023282>
10. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *Rev Francoph Lab*. oct 2008;2008(405):23-5. doi:10.1016/S1773-035X(08)74274-6
11. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 1 févr 2021;9(2):e161-9. doi:10.1016/S2214-109X(20)30459-9 PubMed PMID: 33212031.
12. Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, et al. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related

cancers in France. *PloS One*. 2018;13(9):e0202564.
doi:10.1371/journal.pone.0202564 PubMed PMID: 30235216; PubMed Central
PMCID: PMC6147406.

13. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 juin 2012;109(26):10516-21. doi:10.1073/pnas.1202684109 PubMed PMID: 22689991; PubMed Central PMCID: PMC3387104.
14. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 févr 2018;Human Papilloma Virus in Gynaecology47:2-13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
15. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. févr 2018;47:2-13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
16. da Costa LBE, Triglia RDM, França Junior MC, Andrade LALDA. p16(INK) (4a) expression as a potential marker of low-grade cervical intraepithelial neoplasia progression. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. mars 2015;123(3):185-9. doi:10.1111/apm.12338 PubMed PMID: 25471335.
17. Carcopino X, Ouldamer L, Huchon C, Asseeva P, Azaïs H, Bendifallah S, et al. Le cancer du col de l'utérus : recommandations pour la pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. sept 2025;53(9):365-489. doi:10.1016/j.gofs.2025.07.005
18. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):28-44. doi:10.1002/ijgo.13865
19. Bekhouche A, Pottier E, Wahab CA, Milon A, Kermarrec É, Bazot M, et al. Nouvelle classification et recommandation de prise en charge du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO). *Imag Femme*. déc 2019;29(4):187-94. doi:10.1016/j.femme.2019.09.002
20. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. avr 2019;145(1):129-35. doi:10.1002/ijgo.12749 PubMed PMID: 30656645.
21. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. déc 2010;116(6):1373-80. doi:10.1097/AOG.0b013e3181fe777f PubMed PMID: 21099605; PubMed Central PMCID: PMC3057366.
22. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 7 juill 2003;89(1):88-93. doi:10.1038/sj.bjc.6600974 PubMed PMID: 12838306; PubMed Central PMCID: PMC2394236.

23. Eide ML, Debaque H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Ann Pathol.* déc 2012;32(6):e15-23, 401-9. doi:10.1016/j.annpat.2012.09.231 PubMed PMID: 23244480.
24. Infections à papillomavirus et lésions associées. CrossRef Listing Deleted DOIs. 2000. doi:10.1016/s1166-8598(19)56480-8
25. Delhiat AC, Combet-Curt V, Vendrely V. Prise en charge des cancers du canal anal : mise au point et perspectives futures. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2022;26(6-7):871-4. doi:10.1016/j.canrad.2022.06.029
26. Spindler L, Fathallah N, Wylomanski S, Draullette M, Roland D, Kassouri L, et al. Lésions précancéreuses anales. *Gastroentérologie.* 2024;41(2):1-21. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1968(23)77984-4
27. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* nov 2014;41(11):660-4. doi:10.1097/OLQ.000000000000193 PubMed PMID: 25299412; PubMed Central PMCID: PMC6745688.
28. 51-s2.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/api/content/pdf/51-s2.0-S0246035116767420>
29. PDF [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/api/content/pdf/51-s2.0-S0246035123431169>
30. Giraldi L, Collatuzzo G, Hashim D, Franceschi S, Herrero R, Chen C, et al. Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. *Cancer Epidemiol.* déc 2021;75:102020. doi:10.1016/j.canep.2021.102020
31. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018;126(S1):49-66. doi:10.1111/eos.12538
32. Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, Gillison ML, Rosenberg PS, Chaturvedi AK. Evolution of the Oropharynx Cancer Epidemic in the United States: Moderation of Increasing Incidence in Younger Individuals and Shift in the Burden to Older Individuals. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2019;37(18):1538-46. doi:10.1200/JCO.19.00370 PubMed PMID: 31026209; PubMed Central PMCID: PMC6599405.
33. Mirghani H, Tendron A, Auperin A, Casiraghi O, Classe M, Badoual C, et al. HPV-driven oropharyngeal cancer burden in Paris and its region (ILE DE FRANCE) from 1981 TO 2021. *Cancer Epidemiol.* août 2024;91:102603. doi:10.1016/j.canep.2024.102603 PubMed PMID: 38901087.
34. Zumsteg ZS, Luu M, Rosenberg PS, Elrod JK, Bray F, Vaccarella S, et al. Global epidemiologic patterns of oropharyngeal cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 6 déc 2023;115(12):1544-54. doi:10.1093/jnci/djad169 PubMed PMID: 37603716; PubMed Central PMCID: PMC10699798.

35. Seedat RY. <p>Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Diagnosis and Management – A Developing Country Review</p>. *Pediatr Health Med Ther.* 4 févr 2020;11:39-46. doi:10.2147/PHMT.S200186
36. Slaim L, Rubin F, Bonfils P, Laccourreye O. Papillomatose laryngée de l'adulte. *Oto-Rhino-Laryngol.* 2017;32(1):1-7. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0351(16)76742-0
37. Cancer IND. Arguments clés sur la vaccination contre les cancers HPV [Internet]. 2024 [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/le-point-sur/arguments-cles-sur-la-vaccination-contre-les-cancers-hpv>
38. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer.* 29 déc 2012;7:38. doi:10.1186/1750-9378-7-38 PubMed PMID: 23273245; PubMed Central PMCID: PMC3554470.
39. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 15 août 2017;141(4):664-70. doi:10.1002/ijc.30716 PubMed PMID: 28369882; PubMed Central PMCID: PMC5520228.
40. Neumann F, Jégu J, Mougin C, Prétet JL, Guizard AV, Lapôtre-Ledoux B, et al. Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: A population-based study. *Prev Med.* sept 2016;90:52-8. doi:10.1016/j.ypmed.2016.06.041
41. Gaillard AL, Renaud T, Brocard C, Deleau F, Petit A, Guyon F, et al. Cancers de la vulve : dernières actualités et nouvelle classification Figo 2021. *Imag Femme.* mars 2023;33(1):1-8. doi:10.1016/j.femme.2022.11.001
42. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* déc 2005;106(6):1319-26. doi:10.1097/01.AOG.0000187301.76283.7f PubMed PMID: 16319258.
43. Neuville P, Escoffier A, Savoie PH, Fléchon A, Branger N, Rocher L, et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU - Actualisation 2024-2026 : cancer du pénis. *Prog En Urol - FMC.* nov 2024;34(7):F214-31. doi:10.1016/j.fpurol.2024.07.207
44. Gassian N, Frontczak A, El Kaddissi A, Calcagno F, Almotlak H, Barkatz J, et al. Traitement systémique du cancer du pénis localement avancé ou métastatique. *Bull Cancer (Paris).* juin 2020;107(5):S17-23. doi:10.1016/S0007-4551(20)30274-5
45. Compérat E, Moguelet P. Lésions du pénis, l'anatomie, l'épidémiologie et la cancérogenèse. *Ann Pathol.* janv 2022;42(1):2-4. doi:10.1016/j.annpat.2021.03.002
46. Menon S, Moch H, Berney D, Cree I, Srigley J, Tsuzuki T, et al. WHO 2022 classification of penile and scrotal cancers: updates and evolution. *Histopathology.* 2023;82(4):508-20. doi:10.1111/his.14824

47. Ferreira CC. The relation between human papillomavirus (HPV) and oropharyngeal cancer: a review. *PeerJ*. 2023;11:e15568. doi:10.7717/peerj.15568 PubMed PMID: 37397013; PubMed Central PMCID: PMC10309048.
48. Ferreira CC. The relation between human papillomavirus (HPV) and oropharyngeal cancer: a review. *PeerJ*. 2023;11:e15568. doi:10.7717/peerj.15568 PubMed PMID: 37397013; PubMed Central PMCID: PMC10309048.
49. Hantz S, Dalstein V, Beby-Défaux A. Papillomavirus humains. *Biol Médicale*. 2022;17(4):1-13. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698(22)74932-1
50. Hansson BG, Rosenquist ,Kerstin, Antonsson ,Annika, Hansson ,Bengt Göran, Rosenquist ,Kerstin, Antonsson ,Annika, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1 janv 2005;125(12):1337-44. doi:10.1080/00016480510043945 PubMed PMID: 16303684.
51. Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 23 août 2019;68(33):724-8. doi:10.15585/mmwr.mm6833a3 PubMed PMID: 31437140; PubMed Central PMCID: PMC6705893.
52. Borg C, Cacheux W, Fabre J, François É, Goere D, Goujon G, et al. Recommandations communes avec la SNFCP (Société Nationale Française de Colo-Proctologie).
53. Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, et al. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PLoS ONE*. 20 sept 2018;13(9):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0202564
54. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 15 juill 2004;101(2):270-80. doi:10.1002/cncr.20365 PubMed PMID: 15241823.
55. anamorphik. SNFCP [Internet]. 2023 [cité 13 mai 2025]. Cancer anal épidermoïde, de multiples aspects cliniques.... Quelques exemples » SNFCP. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/fiches-pratiques/cancer-anal/cancer-anal-epidermoide-de-multiples-aspects-cliniques-quelques-exemples/>
56. Dahlstrom KR, Day AT, Sturgis EM. Prevention and Screening of HPV Malignancies. *Semin Radiat Oncol*. 1 oct 2021;HPV Related Malignancies31(4):297-308. doi:10.1016/j.semradonc.2021.02.011
57. Kassam P, El-Zein M, Tota JE, Tellier PP, Coutlée F, de Pokomandy A, et al. HPV vaccination and anal HPV infection in gay, bisexual, and other men who have sex with men. *Vaccine*. 25 janv 2025;45:126644. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126644

58. Coursaget P, Touzé A. Vaccins et vaccination contre les papillomavirus. Rev Francoph Lab. mars 2022;2022(540):61-70. doi:10.1016/S1773-035X(22)00100-9
59. L'OMS ajoute un vaccin anti-HPV à administrer en dose unique [Internet]. [cité 2 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/04-10-2024-who-adds-an-hpv-vaccine-for-single-dose-use>
60. Vaccine. Cervavac [Internet]. [cité 2 mai 2025]. Disponible sur: <https://cervavac.com/vaccine/>
61. Amiri S, Rasekh S, Moezzi SMI, Seifi N, Fatemi SA, Fathi S, et al. Prophylactic vaccines against HPV-caused cervical cancer: novel vaccines are still demanded. Infect Agent Cancer. 10 mars 2025;20(1):16. doi:10.1186/s13027-025-00643-5
62. Australia's health 2024 - in brief.
63. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. Sex Health. 2010;7(3):244. doi:10.1071/SH10020
64. Douzenel S. Efficience des stratégies vaccinales anti-HPV à l'international. 2019.
65. Dubé E, Gagnon D, Pelletier C, Comeau JL, Steenbeek A, MacDonald N, et al. Enhancing HPV vaccine uptake in girls and boys – A qualitative analysis of Canadian school-based vaccination programs. Vaccine. déc 2024;42(26):126425. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126425
66. Canada PHA of. Human papillomavirus (HPV) vaccines: Canadian Immunization Guide [education and awareness;guidance] [Internet]. 2007 [cité 14 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html>
67. Canada PHA of. Updated recommendations on human papillomavirus vaccines [guidance] [Internet]. 2024 [cité 10 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-updated-recommendations-hpv-vaccines.html>
68. Pingali C, Yankey D, Elam-Evans LD, Trahan A, Markowitz LE, DeSisto CL, et al. Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years — National Immunization Survey-Teen, United States, 2024. Vol. 74. 2025;74(30).
69. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Papillomavirus : la vaccination recommandée pour tous les garçons. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-recommandee-pour-tous-les-garcons
70. SPF. Vaccination en France. Bilan de la couverture vaccinale en 2024. [Internet]. [cité 12 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/vaccination-en-france.-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2024>

71. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]. [cité 12 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
72. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf.* avr 2018;41(4):329-46. doi:10.1007/s40264-017-0625-z PubMed PMID: 29280070.
73. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccines Immunother.* 2 juin 2016;12(6):1406-17. doi:10.1080/21645515.2016.1168952 PubMed PMID: 27029786; PubMed Central PMCID: PMC4964727.
74. World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine.* 13 oct 2017;35(43):5753-5. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.069 PubMed PMID: 28596091.
75. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 mars 2025]. GARDASIL - GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983518/fr/gardasil-gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe
76. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med.* 10 mai 2007;356(19):1928-43. doi:10.1056/NEJMoa061760
77. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet.* déc 2021;398(10316):2084-92. doi:10.1016/S0140-6736(21)02178-4
78. Nantel É, Mayrand MH, Audibert F, Niyibizi J, Brassard P, Laporte L, et al. Association between the Mode of Delivery and Vertical Transmission of Human Papillomavirus. *Viruses.* févr 2024;16(2):2. doi:10.3390/v16020303
79. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 1 oct 2020;383(14):1340-8. doi:10.1056/NEJMoa1917338 PubMed PMID: 32997908.
80. Chow EPF, Carter A, Vickers T, Fairley CK, McNulty A, Guy RJ, et al. Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004–18. *Lancet Infect Dis.* déc 2021;21(12):1747-56. doi:10.1016/S1473-3099(21)00071-2

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : Lebecque
Prénom : Marie

Titre de la thèse : Impact de la vaccination anti-HPV chez les filles et les garçons en France et dans le monde : les clefs pour y répondre en pharmacie d'officine

Mots-clés : Impact positif, Vaccination anti HPV, vaccins disponible, Efficacité des vaccins, Cancers, Lésions pré cancéreuses, Dépistage, Papillomavirus humain, infections à HPV, Prévention,, immunité, transmission du papillomavirus, IST , Taux de couverture vaccinale ,Cancer du col de l'utérus , cancer du pénis, Cancer de la vulve , cancer de l'anus , cancer oropharyngé , Pharmacovigilance, Gardasil , types de HPV 16 et 18 , pharmacien d'officine.

Résumé :

Les papillomavirus humains constituent la première infection sexuellement transmissible au monde, touchant plus de 80 % des individus sexuellement actifs au cours de leur vie. Bien que souvent transitoires et asymptomatiques, certaines infections persistantes par des HPV à haut risque (notamment HPV 16 et 18) peuvent conduire au développement de lésions précancéreuses et de cancers, principalement du col de l'utérus, mais aussi de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis. Les HPV de bas risque, tels que les types 6 et 11, provoquent quant à eux les condylomes génitaux, bénins mais fréquents et invalidants. Cette thèse a pour but de montrer l'impact positif en vie réelle de la vaccination anti HPV grâce à des données issues de plusieurs études réalisées à grande échelle internationales.

On y montre que la vaccination introduite dans les années 2000 représente aujourd'hui la stratégie la plus efficace pour prévenir les infections liées à HPV et leurs complications. En France la couverture vaccinale reste insuffisante c'est pourquoi le rôle du pharmacien d'officine reste primordial, il reste un professionnel de santé de proximité qui participe à l'information ainsi qu'à la vaccination. Cette thèse donne au pharmacien les outils pour répondre aux questions des patients, rassurer sur la sécurité vaccinale et rappeler les bénéfices de la vaccination pour les 2 sexes, encourageant ainsi la prévention par la vaccination.

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie – UFR3S – Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie – UFR3S – Université de Lille

Assesseur(s) : Madame GRANRY Solène, Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Calais

Monsieur LANGLET Matthieu, Pharmacien d'officine, titulaire associé de la pharmacie principale à Bourbourg