



ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 1

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Elisa BARBEY

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 JANVIER 2023

**Infections à papillomavirus humains (HPV) : efficacité, enjeux et
intérêts de la recommandation vaccinale chez les garçons**

JURY

Président :

Denys BRAND, Enseignant-chercheur, Université de Tours

Membres :

Isabelle DIMIER-POISSON, Enseignant-chercheur, Université de Tours

Christiane ROMANO, Pharmacien d'officine, Pharmacie Gaurel 40120 Roquefort

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Mise à jour du 01/09/2022

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Mise à jour du 01/09/2022



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date : 06/01/2023

L'étudiante Elisa Barbey.

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

A Monsieur le professeur Denys Brand.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame la professeure Isabelle Dimier Poisson.

Pour avoir accepté de conduire et de juger ce travail.

Pour votre disponibilité et le temps que vous m'avez accordé.

Pour m'avoir conseillée et aidée dans la mise en place de cette thèse.

A Madame Christiane Romano.

Pour votre participation à ce jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A mes parents.

Merci pour votre présence et votre soutien qui m'a été indispensable tout au long de ces années. Merci de m'avoir laissée envahir la salle à manger pendant des semaines et de m'avoir écoutée (ou d'avoir fait semblant) lorsque je vous récitais mes cours. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Maman, papa, ça y est, j'ai enfin terminé mes études !

A mon père.

Merci pour tes paroles qui savent être rassurantes et aident à maintenir le cap. Aujourd'hui encore, ta maxime « détendue et concentrée » me sert au quotidien. Merci pour tes encouragements et ta confiance. Tu es un modèle de courage et de détermination.

A ma mère.

Merci de m'avoir accompagnée et patiemment relue. Merci pour ton réconfort en toute circonstance. Merci pour tout l'investissement et l'immense soutien dont tu as fait preuve pendant ces six années d'étude. Grâce à toi, tout a été plus simple (et je ne pouvais pas rêver mieux comme coloc' lors de mes années tourangelles !).

A mon grand-frère, Aurélien.

Merci de m'avoir supportée et aidée pendant toutes ces années. Merci pour tes précieux conseils. Je suis si fière d'avoir un grand frère comme toi. A toutes nos chamailleries et rigolades, et à toutes nos aventures, en France ou ailleurs, qu'il nous reste encore à partager.

A Vincent.

Merci pour ton soutien quotidien indéfectible, et pour m'avoir soutenue tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour ces années passées à tes côtés et celles à venir.

A mes grands-parents.

Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ma scolarité, ainsi que pour les jolis moments passés à vos côtés. Merci pour votre relecture attentive et le grand intérêt que vous avez porté à ce travail. J'ai une pensée toute particulière à ma grand-mère, Annick : merci pour ta bienveillance, ta gentillesse, ta générosité. Tu m'as tant apporté.

A mes belles sœurs, Mélanie et Marion, qui ont su m'apporter confiance et écoute à tout moment.

A ma famille, bretonne et normande.

A ma belle-famille.

A tous mes amis, tourangeaux, parisiens, strasbourgeois et d'ailleurs.

Table des matières

Remerciements.....	5
Table des matières.....	7
Liste des abréviations.....	10
Liste des figures	11
Liste des tableaux	11
Introduction.....	12
Partie 1 – Infections à papillomavirus humains (HPV) : propriétés générales, épidémiologie et manifestations cliniques	14
I. Caractères virologiques des papillomavirus humains (HPV)	14
A. Histoire	14
B. Propriétés générales.....	14
1) Classification	14
2) Structure.....	17
(a) Capside	17
(b) Génome	18
C. Cycle de réplication virale.....	19
D. Histoire naturelle de l'infection par les HPV	20
1) Régression spontanée	20
2) Infection évolutive et oncogénèse.....	20
II. Épidémiologie de l'infection par papillomavirus humains	23
A. Fréquence des infections associées aux HPV	23
1) Dans le monde	23
2) En France	24
B. Mode de transmission	25
C. Facteurs de risque de l'infection à HPV	26
D. Évolution de l'infection à HPV	27
E. Moyens de prévention contre les HPV	28
III. Tropisme et manifestations cliniques des infections à HPV	28
A. Les lésions bénignes associées aux HPV	28
1) Infections cutanées : les verrues	28
(a) Les verrues vulgaires.....	29
(b) Les verrues palmaires et plantaires.....	29
(c) Les verrues planes.....	29
2) Condylomes.....	29
3) Papillomatose respiratoire récurrente.....	30
B. Les lésions malignes associées aux HPV	30
1) Cancer du col de l'utérus	31
(a) Généralités.....	31
(b) Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	31
(c) Symptômes	33
(d) Dépistage ou prévention secondaire	33
(e) Traitements.....	34
(f) Évolution	35
2) Autres cancers majoritairement liés aux HPV	35
(a) Cancer des voies aéro-digestives supérieures.....	35
(b) Cancer du vagin	36
(c) Cancer vulvaire	36

(d) Cancer du canal anal	36
(e) Cancer du pénis	37
3) Epidermodysplasie verruciforme	37
4) Tumeur de Buschke-Lowenstein.....	37
5) Maladie de Bowen et papulose bowénoïde.....	38

Partie 2 – Prévention primaire contre les HPV : efficacité et impact de la vaccination anti-papillomavirus..... 39

I. Les vaccins anti-papillomavirus humains	39
A. Principe général de la vaccination	39
B. Mécanisme d'action des vaccins anti-HPV	40
C. Les vaccins anti-HPV disponibles et leurs compositions	41
1) Cervarix®	41
(a) Indications	41
(b) Schéma posologique	41
2) Gardasil 9®	42
(a) Indication	43
(b) Schéma posologique	43
3) Composition des vaccins.....	43
D. Sécurité des vaccins : tolérance et effets indésirables	45
E. Coût et prise en charge	46
II. Acceptabilité des vaccins anti-papillomavirus humains.....	46
A. Climat de défiance de la population générale	46
B. Vaccination anti-HPV et maladies auto-immunes	47
1) L'histoire d'une polémique	47
2) Étude de pharmaco-épidémiologique	48
3) Position de l'OMS	49
III. Efficacité de la vaccination anti-papillomavirus humains	50
A. Immunogénicité	50
B. Protection croisée	50
C. Persistance des anticorps et durée de protection	51
D. Efficacité des vaccins anti-HPV d'après les études cliniques	52
1) Protection contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus	52
2) Protection contre d'autres lésions précancéreuses.....	54
(a) Lésions liées au cancer anal	54
(b) Lésions liées au cancer vulvaire et vaginale	54
(c) Lésions liées au cancer de la sphère ORL	54
(d) Lésions liées au cancer du pénis	55
3) Protection contre les infections bénignes	55
E. Efficacité du vaccin Gardasil 9® comparée à celle du vaccin Gardasil ®.....	55
1) Vis-à-vis des génotypes HPV communs 6, 11, 16 et 18.....	55
2) Vis-à-vis des génotypes HPV à haut risque additionnels 31,33, 45, 52 et 58	56
IV. Impact de la vaccination anti-papillomavirus humains.....	57
A. Impact épidémiologique.....	57
1) Baisse de la prévalence des infections à HPV	57
2) Acquisition d'une immunité de groupe	58
B. Impact médico-économique	59
C. Impact en santé publique : le monde s'engage à éliminer un cancer	60

Partie 3 – Stratégie vaccinale élargie aux garçons : état des lieux et intérêts en santé publique 62

I. Place de la vaccination anti-HPV dans la stratégie thérapeutique.....	62
A. Recommandations vaccinales En France	62
1) Historique des recommandations.....	62

2)	Recommandations vaccinales depuis janvier 2021.....	63
3)	Stratégie vaccinale et définition des populations cibles	65
B.	Recommandations vaccinales : expériences étrangères	65
1)	En Australie.....	66
2)	Aux États-Unis.....	66
3)	Au Canada.....	66
4)	En Europe	67
II.	État des lieux de la vaccination anti-HPV	67
A.	Couverture vaccinale en France	67
1)	Évolution de la couverture vaccinale en France	67
2)	Estimation de la couverture vaccinale des HSH en France	70
B.	Couverture vaccinale à l'international.....	70
III.	Arguments scientifiques et éthiques pour la vaccination anti-HPV chez les garçons.....	71
A.	Assurer une protection individuelle.....	71
B.	Permettre l'égalité d'accès à la vaccination	72
C.	Éviter une stigmatisation liée à l'orientation sexuelle	72
D.	Les bénéfices attendus	73
1)	Réduire l'incidence des HPV dans la population générale	73
2)	Permettre l'acquisition d'une immunité de groupe.....	73
3)	Éliminer le cancer du col de l'utérus.....	74
E.	L'efficacité et la tolérance aussi démontrées chez les hommes	74
F.	Rapport coût/efficacité d'une généralisation aux deux sexes	75
G.	Une vaccination universelle qui a fait ses preuves à l'international	76
H.	L'exemple de la vaccination contre la rubéole	77
IV.	Enquête de perception auprès des médecins généralistes et des parents.....	77
A.	Perception auprès des médecins généralistes.....	77
1)	Avis sur la vaccination contre les HPV.....	77
2)	Avis sur l'extension aux garçons	78
B.	Perception auprès des parents et des adolescents	78
1)	Avis sur la vaccination contre les HPV.....	78
2)	Avis sur l'extension aux garçons	78
V.	Hypothèses de futures recommandations vaccinales	79
A.	Élargir l'âge de la vaccination	79
B.	Vaccination anti-papillomavirus obligatoire	79
VI.	Lever le frein à la vaccination pour améliorer la couverture vaccinale	80
A.	Pourquoi la couverture vaccinale est aussi basse en France ?	80
B.	Les solutions pour augmenter la couverture vaccinale	80
1)	Le rôle des professionnels de santé.....	81
2)	Renforcer les campagnes de communication	82
3)	Faciliter l'accès et améliorer la prise en charge	82
4)	Instaurer un programme de vaccination en milieu scolaire.....	82
Conclusion.....		84
Bibliographie.....		86

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AIS	Adénocarcinome in situ
ARN	Acide ribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
CIN	Cervical Intra-épithéliale Neoplasia
CeGIDD	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CTV	Comité Technique des Vaccinations
CV	Couverture Vaccinale
DOM	Département d'Outre-Mer
FCU	Frottis Cervico-Utérin
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GSK	GlaxoSmithKline
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HSB	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
HPV	Human PapillomaVirus
HPV – HR	Human PapillomaVirus – Haut Risque
InCA	Institut national du Cancer
IST	Infection Sexuellement Transmissible
MAI	Maladies Auto-Immunes
MET	Microscopie Electronique en Transmission
MSD	Merck Sharp and Dohme
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PGR	Plan de Gestion de Risque
PNDO	Programme National de Dépistage Organisé
QALY	Quality-adjusted Life Years
ROR	Rougeole-Oreillons-Rubéole
SfPV	Papillomavirus Syvilagus floridanus
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP	Virus Like Particule

Liste des figures

<i>Figure 1 : Modèle de la capside virale d'un papillomavirus (12)</i>	18
<i>Figure 2 : Structure génomique du papillomavirus humain (13)</i>	18
<i>Figure 3 : Devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus (19)</i>	22
<i>Figure 4 : Proportion de cancers causés par HPV dans le monde (21)</i>	23
<i>Figure 5 : Maladies induites chaque année par les HPV en France (3)</i>	25
<i>Figure 6 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (38)</i>	32
<i>Figure 7 : Persistance des anticorps anti-HPV 16 après vaccination (54)</i>	52
<i>Figure 8 : Incidence cumulée des cancers invasifs du col de l'utérus selon le statut vaccinal envers les HPV</i>	53
<i>Figure 9 : Calendrier vaccinal en 2021 (103)</i>	64
<i>Figure 10 : Couverture vaccinale (en %) départementales contre les HPV "schéma complet à 2 doses" à 16 ans, France, cohorte de naissances 2004 (données mises à jour au 31/12/2020) (113)</i>	69

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Classification des HPV selon leur tropisme (8)</i>	16
<i>Tableau 2 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (10)</i>	17
<i>Tableau 3 : Estimation annuelle du nombre et de la proportion de nouveaux cas de cancers attribués aux HPV en France en 2015 par localisation (24)</i>	24
<i>Tableau 4 : Principales caractéristiques des deux vaccins anti-HPV (56)(62)</i>	44
<i>Tableau 5 : Recommandations pour la vaccination anti-HPV en Europe en 2021 (110)</i>	67
<i>Tableau 6 : Évolution de la couverture vaccinale (CV) (en %) par le vaccin anti-HPV chez les jeunes filles en France (107)(112)</i>	68

Introduction

Les papillomavirus sont des virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae*, constituée de plus d'une centaine de virus. Des papillomavirus infectent le lapin, le chien, le bœuf ou encore le singe, mais la majeure partie des papillomavirus identifiés infecte l'espèce humaine, ils sont alors désignés « papillomavirus humains » ou « HPV » pour *Human PapillomaVirus*. L'infection à papillomavirus humains est l'IST (Infection Sexuellement Transmissible) la plus fréquente : on estime qu'environ 80% des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés par le HPV au cours de leur vie. Si certains HPV causent des infections bénignes, d'autres peuvent provoquer différents types de lésions précancéreuses, pouvant évoluer au fil du temps en cancers. Chaque année en France, plus de 6 000 cancers diagnostiqués ont pour origine une ou plusieurs infections par les HPV. Si les femmes sont les plus concernées par les cancers liés aux HPV, un quart de ces cancers touche les hommes (1).

La vaccination représente un enjeu majeur de santé publique et fait partie des moyens de prévention primaire pour lutter contre les infections aux papillomavirus humains. La réalisation de pseudo-particules virales de papillomavirus au début des années 1990 a conduit en une quinzaine d'années à la mise sur le marché de vaccins, dont l'efficacité et la sécurité sont aujourd'hui largement démontrées. La vaccination contre les HPV prévient jusqu'à 90% des infections HPV à l'origine des cancers. Depuis environ 15 ans, plus de 6 millions de doses ont été prescrites en France, et plus de 300 millions dans le monde (2).

En France, la vaccination contre les infections à papillomavirus humains n'est pas obligatoire. Depuis 2007, elle était recommandée essentiellement chez les jeunes filles, et à partir du 1^{er} janvier 2021, les recommandations s'appliquent également à tous les garçons, pour des raisons épidémiologiques et éthiques (3). Outre la protection individuelle directe des vaccinés, cette mesure devrait permettre l'induction d'un effet synergique avec la vaccination féminine conduisant à une augmentation globale de la couverture vaccinale et, par conséquent, à la réduction de la circulation des virus dans la population, ce qui permettrait d'assurer une meilleure protection indirecte des non vaccinés.

C'est pourquoi, d'un point de vue professionnel, il me semble essentiel d'étudier les intérêts et les enjeux de l'élargissement de la vaccination anti-HPV chez les garçons.

La première partie de cette thèse sera consacrée aux propriétés générales, à l'épidémiologie et aux manifestations cliniques des infections à HPV. Puis, la deuxième partie portera sur l'efficacité et l'impact de la vaccination anti-HPV. Enfin, nous terminerons par un état des lieux et l'intérêt en santé publique de la stratégie vaccinale élargie aux garçons.

Partie 1 – Infections à papillomavirus humains (HPV) : propriétés générales, épidémiologie et manifestations cliniques

I. Caractères virologiques des papillomavirus humains (HPV)

A. Histoire

Richard Shope, virologue américain, a décrit le premier papillomavirus animal en 1933 en étudiant les papillomes chez les lapins de garenne sauvages « verruqueux ». À partir de ces verrues, il a réussi à mettre en évidence la corrélation entre les papillomes cutanés observés chez le lapin et une infection virale. Celle-ci est causée par le papillomavirus *Syvilagus floridanus* (SfPV) de la famille des *Papillomaviridae*, et peut provoquer des excroissances cutanées chez les lapins, notamment autour de la tête. Le SfPV a été le premier virus reconnu comme étant une cause de cancer chez les mammifères (4).

En 1972, Harald Zur Hausen, médecin et virologue allemand, émet l'hypothèse que les papillomavirus humains (HPV) jouent un rôle fondamental dans l'étiologie du cancer du col de l'utérus. Il reçoit le prix Nobel de médecine en 2008, pour ses travaux ayant mis en évidence le pouvoir pathogène des papillomavirus humains et leur rôle dans la survenue du cancer du col de l'utérus (5).

B. Propriétés générales

1) Classification

Le terme papillomavirus est formé de la contraction du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec *-ome*, désignant le caractère tumoral. Ces virus très anciens ont évolué parallèlement à l'hôte qu'ils infectent. En raison de leur implication dans le développement de lésions cancéreuses, les HPV ont fait l'objet d'études intensives au cours des vingt dernières années, ayant mis en évidence l'extraordinaire diversité génétique de ces virus. À l'heure actuelle, plus de 200 génotypes de papillomavirus ont été identifiés, parmi

lesquels 118 totalement séquencés dont 96 papillomavirus humains (HPV 1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux. On estime à 40 le nombre d'HPV ayant un tropisme spécifiquement anogénital (6).

Les papillomavirus humains sont classés en genres, espèces et types, en fonction de leur séquence génomique. Au sein des différents types de papillomavirus, on peut identifier des sous-types et des variants. La diversité génétique des HPV s'accompagne d'une diversité biologique qui s'exprime notamment dans le tropisme des virus ou dans leur pouvoir oncogène (7).

Ainsi, on distingue plusieurs types de classification :

✱ La classification basée sur la séquence génomique :

La séquence nucléotidique du gène L1, codant la protéine majeure de capside, sert de base à la classification des papillomavirus. Une différence de plus de 10% dans la séquence permet de différencier un nouveau type d'HPV. Une différence comprise entre 2 et 10% définit l'appartenance à un sous-type, et une différence de moins de 2% définit un variant (6).

✱ La classification basée sur le tropisme :

Les différents types d'HPV se caractérisent également par leur tropisme tissulaire. On distingue les types d'HPV à tropisme cutané ou à tropisme muqueux (Tableau 1).

Les HPV ont un tropisme positif pour les kératinocytes et une spécificité pour certains sites anatomiques, par exemple :

- HPV 1 est associé aux verrues plantaires et ne s'observe que dans les épithéliums très kératinisés de la paume ou de la plante des pieds,
- HPV 16 est associé à l'épithélium squameux du col utérin et n'infecte jamais la plante des pieds.

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

Légende :

Cible du vaccin **Cervarix®** : HPV 16 et 18

Cible du vaccin **Gardasil 9®** : HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58

Tableau 1: Classification des HPV selon leur tropisme (8)

Les HPV à tropisme cutané infectent les cellules épithéliales de la peau, tandis que les HPV à tropisme muqueux infectent les cellules épithéliales des muqueuses génitales et orales (8).

✱ Classification basée sur le potentiel oncogène :

Cette classification ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, car elle est basée sur le risque de cancers ano-génitaux associé aux HPV. Ainsi, on distingue les types d'HPV pouvant provoquer l'apparition de lésions bénignes (HPV à bas risque), et ceux pouvant donner lieu à des cancers (HPV à haut risque) (Tableau 2). Les virus des types HPV 16 et HPV 18 sont considérés comme étant à haut risque oncogène, et causent à eux seuls plus de 70% des cancers du col de l'utérus, du vagin ou de l'anus (9).

Classification	Types		
Haut risque	HPV 16	HPV 35	HPV 52
	HPV 18	HPV 39	HPV 56
	HPV 31	HPV 45	HPV 58
	HPV 33	HPV 51	HPV 59
Haut risque probable	HPV 26	HPV 66	HPV 73
	HPV 53	HPV 68	HPV 82
Bas risque	HPV 6	HPV 43	HPV 70
	HPV 11	HPV 44	HPV 72
	HPV 13	HPV 54	HPV 81
	HPV 40	HPV 61	HPV 89
	HPV 42		

Légende :

Cible du vaccin [Cervarix®](#) : HPV 16 et 18

Cible du vaccin [Gardasil 9®](#) : HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58

Tableau 2 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (10)

Concernant les HPV à tropisme cutané, il n'existe pas encore de classification selon leur pouvoir oncogène, bien que certains types de virus soient associés au développement de carcinomes cutanés.

Les co-infections avec plusieurs types d'HPV ne sont pas rares (20 à 30%), et les associations entre HPV à haut risque et à bas risque dans les lésions cancéreuses sont également fréquentes (8).

2) Structure

(a) Capside

La capside est la structure protéique qui entoure et protège le matériel génétique du virus. Les papillomavirus humains sont de petits virus de 52 à 55 nm de diamètre, non-enveloppés, résistants et présents dans l'environnement (Figure 1). Chez ces virus, la capside est organisée selon une symétrie icosaédrique. Les capsomères, sous-unités de la capside, sont composés des protéines L1 (constituants majeurs) et L2 (constituants mineurs) (11).

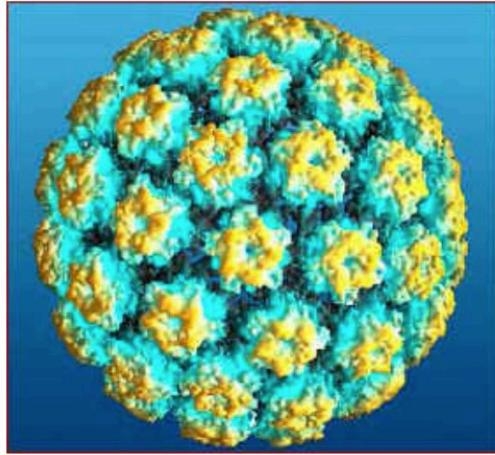


Figure 1 : Modèle de la capside virale d'un papillomavirus (12)

(b) Génome

Le génome viral correspond à l'ensemble du matériel génétique d'un virus, constitué d'ADN ou d'ARN. Les papillomavirus possèdent un ADN double brin circulaire d'environ 8000 paires de base, et tous les gènes sont exprimés à partir du même brin d'ADN. Malgré sa petite taille, le génome viral peut coder une dizaine de protéines. Les promoteurs de transcription sont régulés pour permettre l'expression des protéines virales en deux phases : précoce (ou E, pour Early) et tardive (ou L, pour Late) (figure 2) (13).

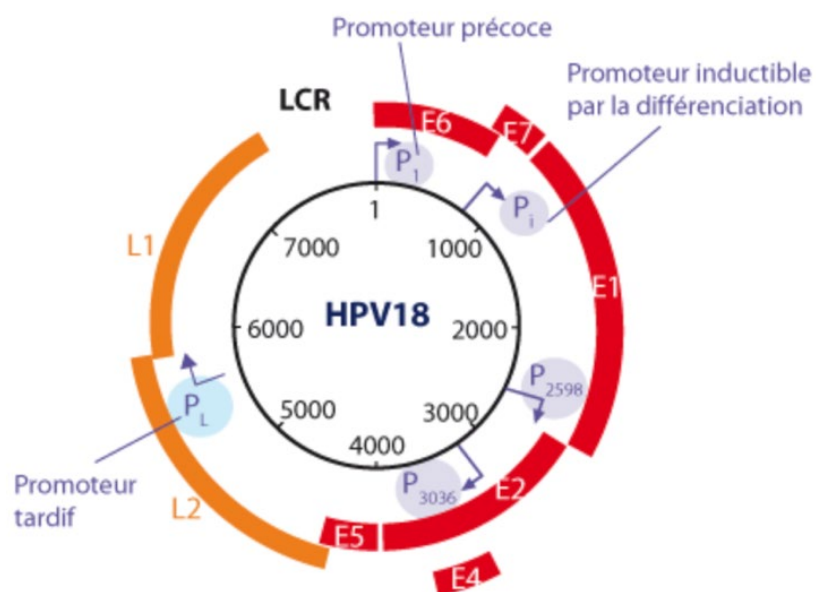


Figure 2 : Structure génomique du papillomavirus humain (13)

La région précoce E comporte six gènes exprimés en protéines non structurales E1, E2, E4, E5, E6 et E7, impliquées dans la multiplication du virus. Par ailleurs, l'expression des oncoprotéines E6 et E7 est une étape essentielle pour le développement et la mise en place d'un phénotype malin. La région tardive L, quant à elle, comporte les gènes de structure L1 et L2, constituants de la capside (13). La protéine L1, à fort potentiel immunogène, est utilisée dans le développement des vaccins (14).

C. Cycle de réplication virale

Les cellules souches basales épithéliales sont les cellules cibles des HPV, elles ont la particularité d'être en phase active de division cellulaire. Les papillomavirus humains accèdent à ces cellules au profit de microlésions dans le revêtement cutané ou muqueux (15).

Les HPV se fixent sur des récepteurs cellulaires situés sur la membrane des cellules souches épithéliales, puis l'entrée cellulaire est réalisée par endocytose. Le trafic intracellulaire des virions est assuré par les protéines du cytosquelette jusqu'à proximité du noyau, lieu où l'ADN subit une décapsidation, permettant par la suite la libération du génome viral dans le noyau (15).

La réplication de l'ADN viral s'effectue en trois phases :

- ✱ La première phase est la **phase d'établissement**, au cours de laquelle on assiste à l'amplification du génome viral sous sa forme épisomale, c'est-à-dire que l'ADN circulaire est capable de se répliquer de manière autonome sans être intégré au génome de la cellule hôte. Les protéines E1 et E2 agissent en synergie pour activer la réplication, et sont responsables du maintien de 50 à 100 copies du génome viral par cellule. Les protéines E6 et E7 sont, quant à elles, responsables du maintien des cellules basales en phase S de la synthèse d'ADN, indispensable au cycle viral. Cette étape est dite non productive, car il n'y a pas de production de virions.
- ✱ Ensuite, on observe une **phase de maintenance**, qui correspond au maintien d'un nombre constant de génomes viraux au fur et à mesure des divisions cellulaires. Les

génomomes d'HPV se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. Les cellules vont se différencier et migrer vers les couches superficielles.

- * La troisième phase est dite **phase d'amplification** de l'ADN. L'expression des protéines L1 et L2 permet l'encapsidation du génome et la production de nouveaux virions, cette étape est donc dite productive. Les virions sont ensuite libérés dans le milieu extérieur, de façon concomitante à la desquamation des cellules épithéliales, et poursuivent leur propagation au sein de l'épithélium infecté et/ou sont transmis à un autre individu par contact direct (16).

D. Histoire naturelle de l'infection par les HPV

1) Régression spontanée

Dans 90% des cas, le virus est éliminé de l'organisme sous l'action du système immunitaire : il s'agit de la clairance virale. En effet, en moyenne, 70% des infections à HPV régressent spontanément en 12 mois, et 90% en 24 mois (17). Les infections à HPV à bas risque sont éliminées plus facilement que celles à HPV à haut risque. On estime que la clairance des HPV à bas risque est de l'ordre de 3 à 6 mois, tandis que celle des HPV à haut risque est de l'ordre de 12 à 16 mois (18).

2) Infection évolutive et oncogénèse

Comme évoqué précédemment, dans la majorité des cas le virus est éliminé spontanément de l'organisme. Néanmoins, il arrive que l'organisme ne parvienne pas à éliminer le virus et le génome peut rester à l'état de latence dans les cellules basales de l'épithélium. Les protéines tardives ne sont pas exprimées et aucun virion n'est produit. Ces infections latentes asymptomatiques ne conduisent à aucune anomalie, cependant il s'agit d'un réservoir viral à partir duquel le cycle de réplication peut être réactivé, à la suite de facteurs endogènes ou exogènes (19).

Le mécanisme d'oncogenèse des HPV est lié à une perturbation de la prolifération cellulaire : il s'agit de l'intégration du génome des HPV dans celui de la cellule hôte, qui est un événement propre aux HPV à haut risque (16). En effet, après un certain nombre d'années d'évolution, le génome des papillomavirus humains évolue de la forme épisomale à la forme linéaire, afin de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. En conséquence, apparaissent des anomalies d'expression de la protéine E2, qui n'inhibe plus l'expression des protéines virales E6 et E7. Ainsi, on assiste à l'expression continue des protéines oncogéniques E6 et E7, à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées en cellules malignes, conduisant à une prolifération cellulaire non contrôlée (20). On assiste à ce phénomène dans la plupart des cancers invasifs et des lésions à haut grade liées aux HPV.

Ainsi, trois principaux types d'infection peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées (Figure 3) :

- ✱ **L'infection productive**, au cours de laquelle le virus se réplique sans intégrer le génome de la cellule infectée. Cette phase permet la production de particules virales et la propagation du virus.
- ✱ **L'infection latente ou non productive**, au cours de laquelle l'ADN viral perdure sous forme épisomale, lorsque le virus n'est pas spontanément éliminé de l'organisme.
- ✱ **L'infection transformante**, au cours de laquelle le génome viral des HPV à haut risque intègre le génome de la cellule infectée, contrairement aux HPV à bas risque, et peut conduire à l'apparition de cancer.

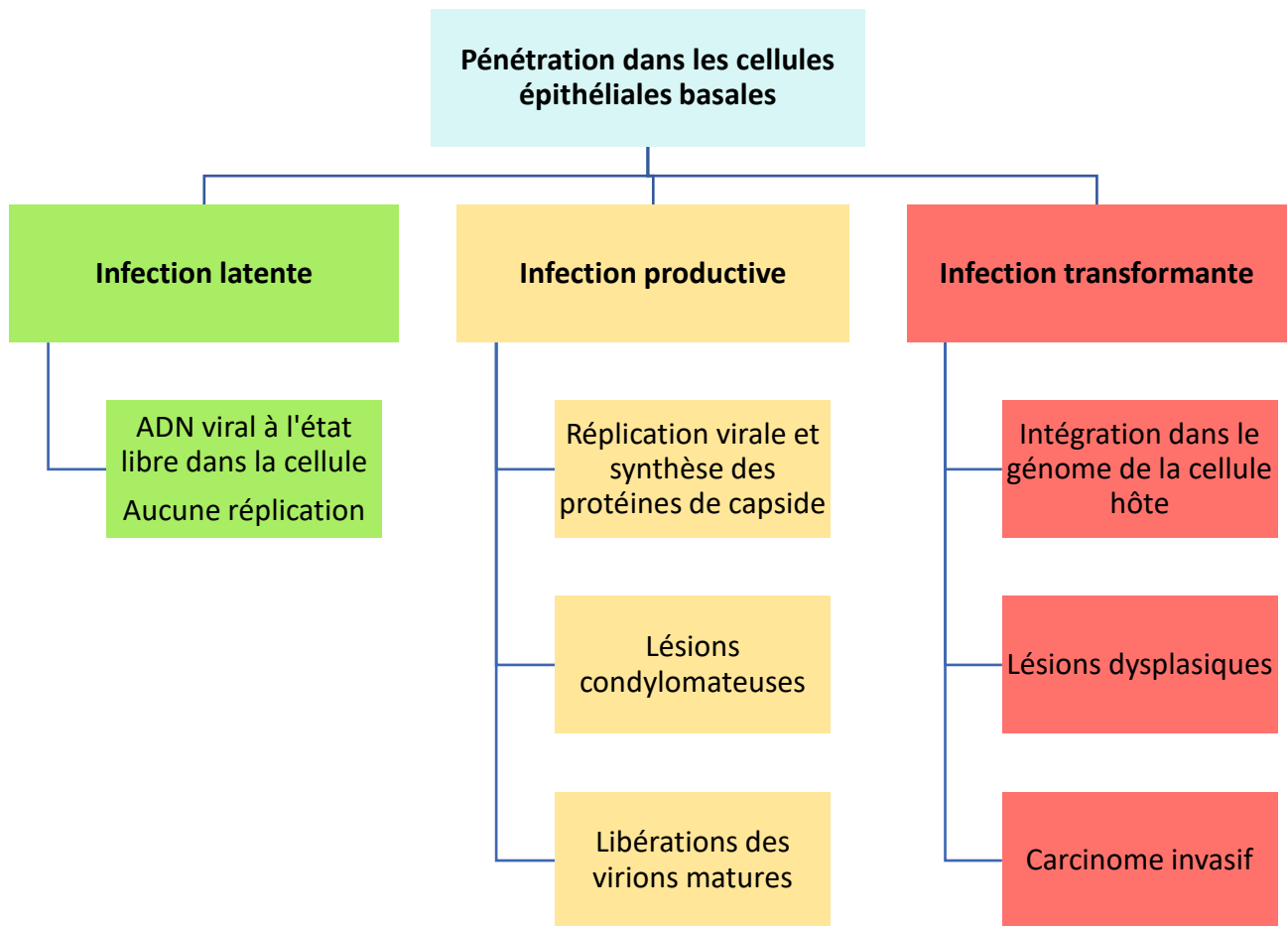


Figure 3 : Devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus (19)

II. Épidémiologie de l'infection par papillomavirus humains

A. Fréquence des infections associées aux HPV

1) Dans le monde

L'infection à HPV est l'IST la plus fréquente au monde et touche environ 80% des personnes sexuellement actives. Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique. Le nombre annuel de nouveaux cancers attribuables aux HPV dans le monde s'élève à 700 000, ce qui représente 5% des cancers. L'incidence mondiale et la part attribuable aux HPV sont variables selon le type de cancer (21) (Figure 4).

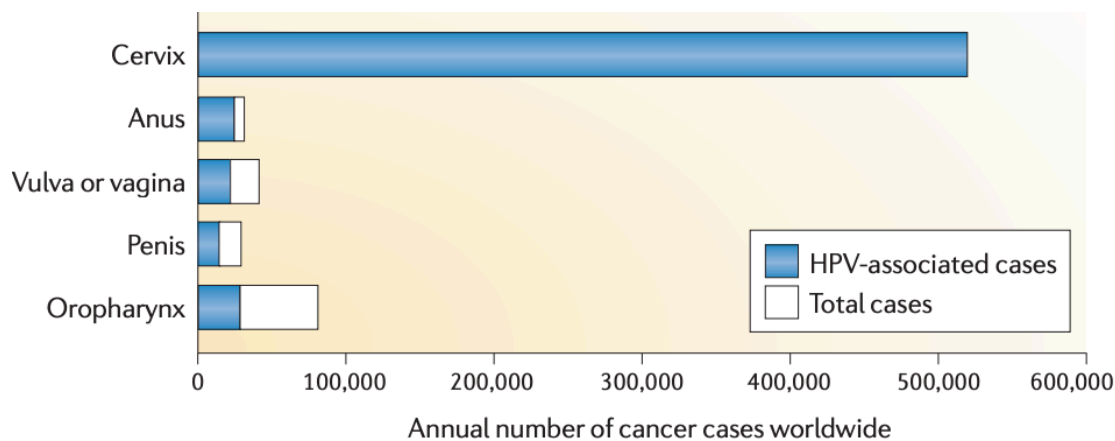


Figure 4 : Proportion de cancers causés par HPV dans le monde (21)

Le principal cancer attribuable aux HPV est le cancer du col de l'utérus : 100% des cancers du col de l'utérus sont dus aux infections liées aux HPV. L'infection par des papillomavirus humains est aussi à l'origine de 25% des cancers de la vulve, de 75% des cancers du vagin, de 90% des cancers anaux, de la moitié des cancers du pénis et du tiers des cancers de l'oropharynx. Les verrues anogénitales sont, quant à elles, systématiquement provoquées par des HPV, et elles sont autant fréquentes chez la femme que chez l'homme (22).

Les HPV 16 et 18 provoquent environ 70% des cancers et des lésions précancéreuses du col de l'utérus, tandis que les HPV 6 et 11 sont responsables de 90% des condylomes ou verrues génitales (23).

Selon l'OMS, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. En 2018, l'estimation du nombre de cas était de 570 000. Sur les 311 000 décès dus au cancer du col de l'utérus chaque année (ce qui représente 7,5% de tous les décès par cancer chez les femmes), plus de 85% sont répertoriés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (9). Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène de vie, l'apparition d'un test de dépistage (le frottis cervico-utérin) et l'accès à la vaccination ont permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer.

2) En France

En France, on estime qu'environ 6 300 nouveaux cas de cancers liés aux papillomavirus sont diagnostiqués chaque année chez les hommes et les femmes. Plus d'un quart de ces cancers toucherait les hommes (Tableau 3) (24).

Types de cancer	Fraction attribuable aux papillomavirus	Nouveaux cas attribuables aux papillomavirus chez l'homme (par an)	Nouveaux cas attribuables aux papillomavirus chez la femme (par an)
Col de l'utérus	100%	/	3000
Anus	90%	360	1100
Vulve et vagin	23%	/	190
Pénis	27%	90	/
Voies aéro-digestives :	/	1300	380
* Cavité buccale	4%	120	50
* Larynx	4%	120	20
* Oropharynx	34%	1060	310
Total	/	1700	4600

Tableau 3 : Estimation annuelle du nombre et de la proportion de nouveaux cas de cancers attribués aux HPV en France en 2015 par localisation (24)

En France métropolitaine, le cancer du col de l'utérus est le 12^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. L'incidence du cancer du col de l'utérus est estimée à près de 3 000 nouveaux cas et 1 100 décès par an. Le pic d'incidence de ce cancer survient vers l'âge de 50 ans (25).

Le cancer de l'anus est un autre cancer fréquent lié aux HPV. Environ 2 000 cas (dont 75% chez les femmes) sont diagnostiqués chaque année en France. Environ 90% des cancers de l'anus sont liés aux HPV. Ce cancer touche préférentiellement les femmes et les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (25).

Enfin, les condylomes ano-génitaux surviennent aussi bien chez les femmes que chez les hommes, et leur fréquence est très significative (environ 100 000 cas par an) (Figure 5).

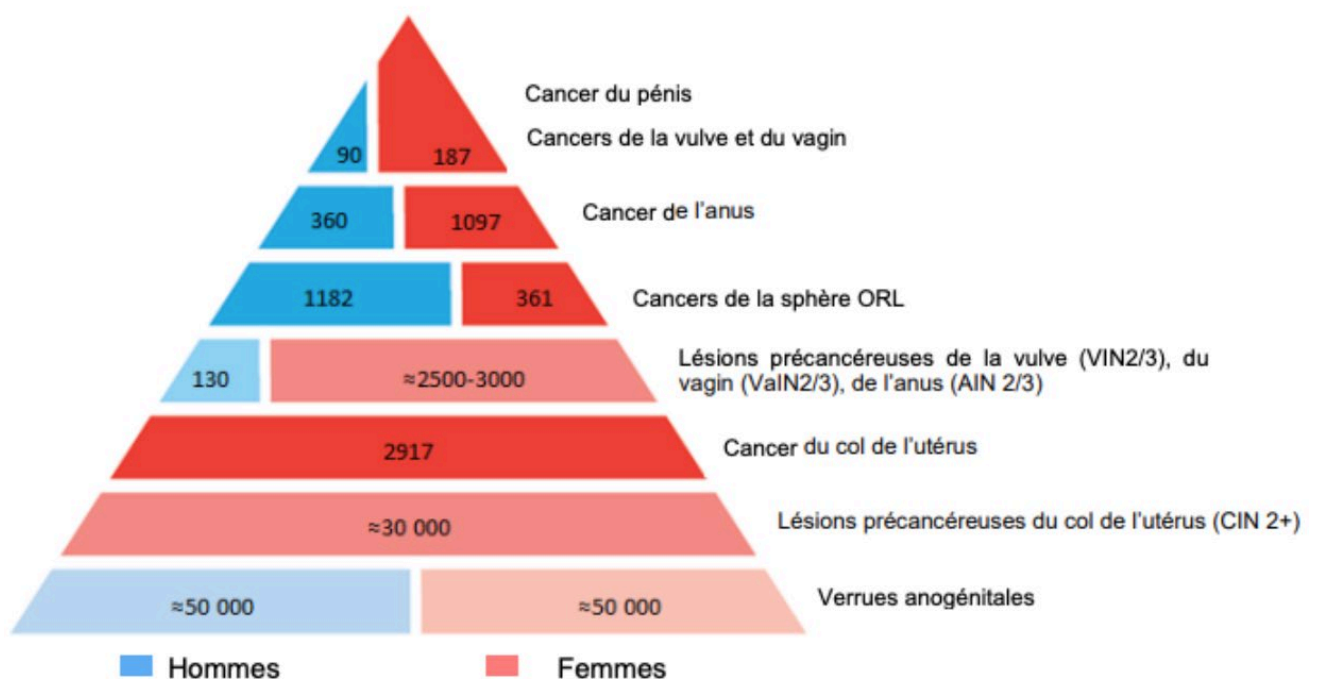


Figure 5 : Maladies induites chaque année par les HPV en France (3)

B. Mode de transmission

Les infections à papillomavirus humains sont le plus souvent transmises par contact direct des muqueuses ou de la peau, presque exclusivement lors des rapports sexuels. Une étude canadienne, datant de 2006, a permis d'estimer la probabilité de transmission des HPV lors

d'une pénétration sexuelle à 40% en moyenne, en cas de portage de l'un des partenaires. A titre comparatif, ce chiffre est beaucoup plus élevé que pour les autres IST virales (VIH, herpès génital). L'utilisation du préservatif lors des rapports sexuels permettrait de réduire de 70% l'incidence de l'infection, la protection n'étant pas totale puisque le virus peut être présent au niveau des poils pubiens ou des sécrétions génitales (26).

Nous observons également des contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés, qui s'expliquent par la grande résistance de la capside de ces virus nus dans le milieu extérieur. Ainsi, le linge contaminé ou encore le sol contaminé des piscines peuvent être des facteurs de transmission des papillomavirus.

Par ailleurs, la transmission de la mère à l'enfant, au moment de l'accouchement par voie naturelle, peut être à l'origine d'une papillomatose laryngée chez l'enfant, si la mère est porteuse de condylomes anaux ou génitaux (HPV 6 ou 11) (27).

C. Facteurs de risque de l'infection à HPV

De nombreuses études ont permis l'identification des principaux facteurs favorisant la transmission d'une infection par HPV. On retrouve principalement la précocité des premiers rapports sexuels, la multiplicité des partenaires sexuels, le faible intervalle entre deux partenaires sexuels et la multiparité (état défini par le fait d'avoir eu plusieurs grossesses). La relation entre précocité des rapports sexuels et risque de cancer du col de l'utérus reflète une grande sensibilité du col de l'utérus durant l'adolescence (28).

La présence d'une autre IST et la consommation de tabac sont également considérées comme des facteurs de risque en diminuant la protection immunitaire contre la pénétration des HPV et en fragilisant les épithéliums (29).

D. Évolution de l'infection à HPV

Les infections à HPV peuvent évoluer selon deux modes : la clairance ou la persistance.

Comme évoqué précédemment, dans 90% des cas, à la suite de la primo-infection qui passe généralement inaperçue, le virus est éliminé spontanément de l'organisme : il s'agit de la clairance virale. Les HPV à bas risque sont généralement éliminés plus rapidement (en quatre à six mois environ) que les HPV à haut risque (en douze à seize mois environ). Puis, l'acquisition d'une immunité spécifique doit empêcher toute réinfection par un même génotype (9). La mise en place d'une réponse immunitaire efficace joue un rôle essentiel dans la clairance virale.

Néanmoins, dans environ 10% des cas, l'organisme ne parvient pas à éliminer le virus et le génome peut rester à l'état de latence : il s'agit de la persistance virale. La persistance peut être totalement asymptomatique avec un virus à l'état latent, être à l'origine de lésions bénignes à l'occasion d'une infection productive ou être à l'origine de lésions potentiellement malignes en cas d'intégration du génome à la cellule hôte. Seule la persistance d'une infection à HPV à haut risque expose au risque de cancer.

Le risque de voir persister une infection aux HPV varie selon plusieurs facteurs identifiés ci-dessous (30) :

- ✱ **Facteurs liés aux HPV** : génotype du virus (HPV 16 et 18), charge virale élevée, infection simultanée par plusieurs HPV oncogènes.
- ✱ **Facteurs liés à l'hôte** : déficit immunitaire constitutionnel, facteurs génétiques en rapport avec le complexe majeur d'histocompatibilité.
- ✱ **Facteurs environnementaux** : déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation) (16), tabagisme, contraception orale > 5 ans.

E. Moyens de prévention contre les HPV

Il existe trois moyens de prévention à ce jour pour lutter contre les infections à papillomavirus humains :

- * **Le préservatif** : il reste important pour la prévention de l'ensemble des IST. Il procure cependant une protection partielle contre les HPV car les virus peuvent être présents sur des zones de la peau non recouvertes par le préservatif.
- * **Le dépistage** : parmi les cancers liés aux papillomavirus, à ce jour seul le cancer du col de l'utérus chez les femmes, bénéficie d'un dépistage de routine. L'objectif du dépistage est d'identifier des lésions précancéreuses et/ou cancéreuses du col de l'utérus afin de les traiter le plus rapidement possible.
- * **La vaccination** : elle vise à prévenir l'infection à certains papillomavirus qui peuvent être responsables de lésions précancéreuses et/ou de cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus, et des condylomes ano-génitaux.

III. Tropisme et manifestations cliniques des infections à HPV

Une grande variabilité interindividuelle caractérise l'issue des infections causées par les papillomavirus humains. Ces virus possèdent un tropisme épithélial : ils affectent la peau et les muqueuses, et plus précisément les épithéliums malpighiens. Une infection persistante peut conduire au développement de tumeurs bénignes, mais aussi de lésions précancéreuses, voire de cancers.

A. Les lésions bénignes associées aux HPV

1) Infections cutanées : les verrues

Les verrues sont des tumeurs bénignes fréquentes, caractérisées par une excroissance cutanée, touchant entre 7 et 10% de la population. La transmission est directe ou indirecte par l'intermédiaire de squames infectées. Il existe plusieurs formes cliniques, chaque forme étant préférentiellement associée à certains types d'HPV (31).

(a) Les verrues vulgaires

Le plus souvent asymptomatiques, elles peuvent s'avérer douloureuses lorsqu'elles sont mal localisées. Ces verrues sont très répandues surtout chez les enfants. Elles se présentent sous forme de lésions kératosiques bien délimitées, rugueuses et de couleur chair. Elles se forment principalement au niveau du dos des mains et des doigts, des coudes et des genoux. Les HPV associés sont de types 2 et 4 (32).

(b) Les verrues palmaires et plantaires

Ces verrues sont provoquées par une contamination par les HPV 1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60 et 63 (ainsi que les HPV 27 et 49 chez les patients immunodéprimés). Elles apparaissent au niveau des mains et des pieds, et s'avèrent douloureuses (32).

(c) Les verrues planes

Causées par les HPV 3, 10 et 28, ces verrues sont des papules lisses et rondes se situant habituellement au niveau de la face, du cou, sur le dos des mains ou sur les avant-bras (32). Dans la majorité des cas, les verrues disparaissent spontanément. Elles peuvent persister longtemps, mais sans gravité. Certaines personnes font appel à des traitements, notamment pour des raisons esthétiques.

2) Condylomes

Les condylomes sont des verrues génitales externes bénignes systématiquement induites par des papillomavirus. Ce sont les HPV de type 6 et 11 que l'on retrouve dans plus de 90% des cas. Ils touchent indifféremment l'homme et la femme. L'incidence de ces infections est particulièrement élevée au début de l'activité sexuelle : elle serait de 107 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en France (33).

Chez l'homme, les localisations les plus fréquentes sont le pénis, le prépuce externe et interne, le gland et la région périanale. Tandis que chez la femme, les condylomes se localisent sur la vulve, le périnée et la région périanale.

La régression spontanée des condylomes est possible, mais l'évolution classique est l'extension des lésions en taille et en nombre, pouvant être responsable d'une gêne physique et psychologique importante. Les traitements locaux (chimiques, physiques, chirurgicaux et immunomodulateurs) permettent de faire disparaître ces lésions. C'est une maladie qui peut récidiver dans 30% des cas (34).

3) Papillomatose respiratoire récurrente

Le papillome est une tumeur épithéliale bénigne d'origine virale, causée par les HPV 6 et 11. La papillomatose respiratoire récurrente se caractérise par le développement de papillomes affectant la muqueuse des voies respiratoires, le plus souvent au niveau du larynx.

La transmission se fait par contact sexuel, ou via une transmission verticale chez les nouveau-nés, à partir d'une mère infectée présentant des verrues génitales visibles au moment de l'accouchement.

Les signes cliniques peuvent inclure un enrouement, une toux chronique, une dyspnée, des infections récurrentes des voies respiratoires, ou encore une pneumonie.

Le seul traitement possible est l'exérèse. L'objectif du traitement chirurgical est d'empêcher l'obstruction respiratoire. (35)

B. Les lésions malignes associées aux HPV

Six types de cancers sont liés aux HPV : col de l'utérus, vagin, vulve, pénis, voies aéro-digestives supérieures, et canal anal. La majorité des cas de cancers par HPV concerne les femmes, avec 2 900 cancers du col de l'utérus par an en France. Cependant, plus d'un quart des cancers liés aux HPV touche les hommes (24). D'autres types de tumeurs malignes, telles que l'épidermodysplasie verruciforme ou la tumeur de Buschke-Lowenstein, peuvent également être liées aux HPV.

1) Cancer du col de l'utérus

(a) Généralités

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne développée à partir de la muqueuse du col utérin. Dans 85% des cas, les cancers du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes formés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. Dans 15% des cas, il s'agit d'adénocarcinomes développés à partir d'épithélium cylindrique recouvrant le canal endocervical ou l'endocol. Il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes et tumeurs secondaires (36).

La cause majeure du cancer du col de l'utérus est l'infection par les papillomavirus humains à haut risque. En effet, ces virus sont à l'origine de 100% des cancers du col de l'utérus, dont 70% sont imputables aux HPV 16 et HPV 18 (37). Alors que les autres types oncogènes (correspondants aux HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) sont impliqués dans 30% des cancers du col utérin.

Comme écrit précédemment, 90% des femmes infectées éliminent le virus spontanément, et 10% d'entre elles développent une infection persistante entraînant des lésions pré cancéreuses, qui pourront évoluer en 10 à 15 ans vers un cancer invasif du col utérin.

(b) Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Les carcinomes épidermoïdes invasifs du col de l'utérus sont précédés d'une longue période de la maladie à l'état pré-invasif, au cours de laquelle des lésions précancéreuses apparaissent, aussi appelées néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN (Cervical Intra-épithélial Neoplasia) (Figure 6).

Ces lésions précancéreuses correspondent à des modifications des cellules de l'épithélium du col de l'utérus, et résultent de la persistance de l'infection génitale par HPV à haut risque oncogène (38).

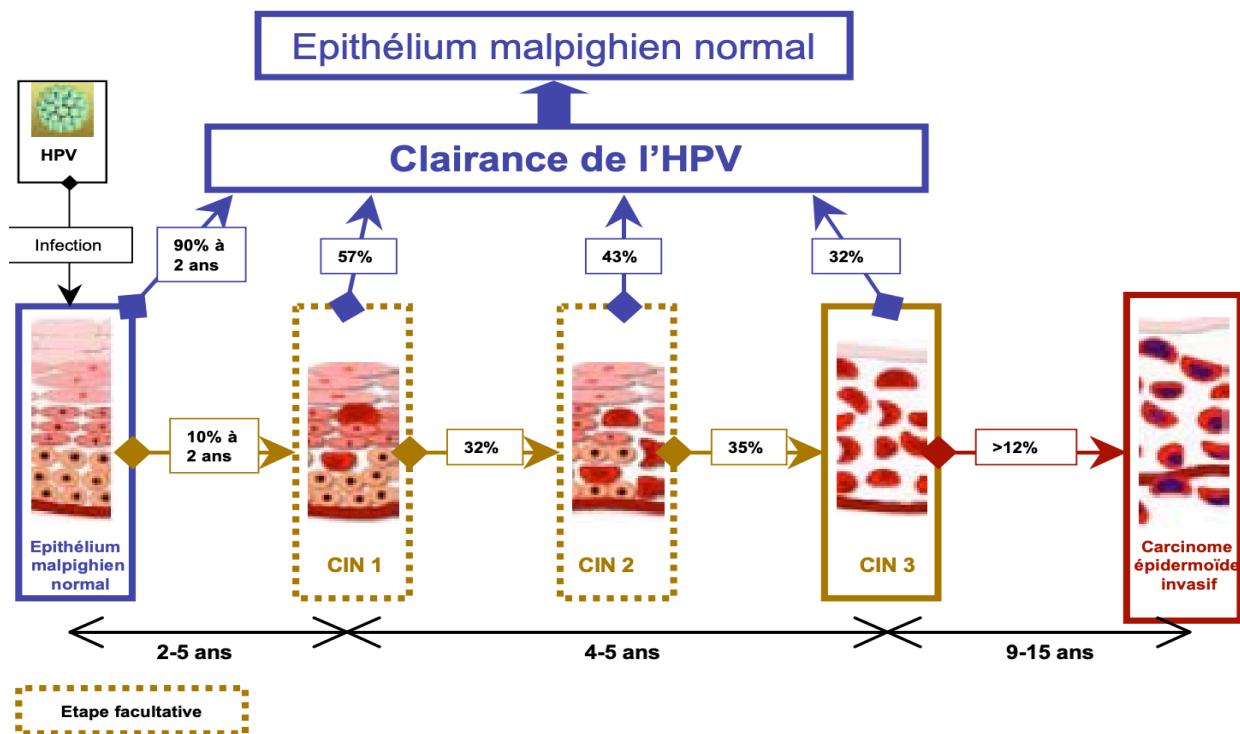


Figure 6 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (38)

La CIN peut être classée en grades 1, 2 ou 3 en fonction de la gravité de la lésion (39) :

- * La CIN 1, ou lésion de bas grade, représente le premier stade de la lésion précancéreuse. Ces lésions sont caractérisées par des modifications de cellules du col appelées koilocytoses. Dans 57% des cas, une régression spontanée est observée.
- * Dans les CIN 2 ou 3, appelées lésions de haut grade, l'épithélium est constitué de cellules anormales sur une plus grande proportion de son épaisseur.

Toute lésion précancéreuse, même une CIN 3, a une probabilité non négligeable (de 32 à 57% selon la lésion) de régresser spontanément (32).

Les taux de lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN 2-3), devenues plus fréquentes que les cancers invasifs, sont un indicateur d'efficacité du dépistage du cancer du col de l'utérus.

L'adénocarcinome du col de l'utérus, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement : l'adénocarcinome in situ (AIS). Cette lésion, déjà cancéreuse, résulte également de la persistance de l'infection par un HPV.

(c) Symptômes

La plupart du temps, les cancers du col de l'utérus provoquent peu de signaux d'alerte. Ce n'est qu'à un stade avancé que quelques symptômes peuvent apparaître. Les femmes pourront observer (40) :

- Des saignements vaginaux irréguliers et inter menstruels,
- Des saignements anormaux après leur rapport sexuel,
- Des pertes vaginales malodorantes,
- Des douleurs dans le bas du dos et dans la région pelvienne,
- Des douleurs et des œdèmes dans les jambes,
- Une fatigue persistante,
- Une perte de poids et d'appétit.

(d) Dépistage ou prévention secondaire

Le dépistage du cancer du col utérin permet de détecter de manière précoce les anomalies des cellules du col de l'utérus avant qu'elles n'évoluent en cancer, ou de diagnostiquer des cancers à un stade précoce et ainsi améliorer les chances de guérison. Le dépistage est réalisé par frottis du col utérin (FCU), défini comme étant un prélèvement effectué sur le col de l'utérus. Ce prélèvement sert à recueillir superficiellement des cellules du col permettant de réaliser un examen cytologique ou un test HPV-HR (test Human Papilloma Virus – Haut Risque) (41).

Depuis mai 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus est encadré par un programme national de dépistage organisé (PNDO). Avant cette date, l'examen cytologique était recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans tous les trois ans, après deux résultats négatifs à un an d'intervalle.

Les modalités de dépistage varient désormais selon l'âge des femmes (42) :

- ✱ **Pour les femmes entre 25 et 29 ans**, les modalités antérieures de dépistage sont maintenues : le test de dépistage par examen cytologique (ou examen des cellules prélevées lors du frottis cervico-utérin) est réalisé tous les 3 ans, après deux premiers tests négatifs à 1 an d'intervalle.
- ✱ **Pour les femmes de 30 ans à 65 ans**, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande que le test HPV-HR, plus efficace pour cette tranche d'âge, remplace l'examen cytologique. Ce test est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique négatif. Un nouveau test est réalisé tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat est négatif.

À la différence de l'examen cytologique qui s'intéresse à l'aspect des cellules, le test HPV-HR recherche la présence d'ADN de papillomavirus humains à haut risque dans les cellules.

Lorsque les résultats des frottis et tests HPV sont anormaux, ils doivent être suivis d'investigations diagnostiques en fonction du résultat : nouveau frottis ou colposcopie-biopsie.

L'intérêt du dépistage est de prendre en charge ces lésions à fort potentiel de malignité, lorsqu'elles sont encore bénignes, avant que celles-ci ne dégénèrent en cancer. Aujourd'hui, seulement 60% des femmes de 25 à 65 ans se font dépister régulièrement, et le recours au dépistage diminue fortement à partir de 50 ans (43).

Les moyens de dépistage actuels ne permettent pas la détection de tous les cancers liés aux papillomavirus humains. À ce jour, seul le cancer du col de l'utérus bénéficie d'une stratégie définie de dépistage et de suivi des lésions précancéreuses.

(e) Traitements

La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus est adaptée à chaque cas. Les traitements proposés sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie utilisées seules ou en

association. Le choix du traitement dépend de plusieurs critères dont le type de cancer, le ou les organes atteints, le stade d'évolution, l'âge de la patiente, l'état de santé général, etc.

La méthode de référence pour traiter un cancer du col utérin est la conisation du col de l'utérus : ce traitement consiste à prélever un fragment de forme conique des couches profondes du col utérin. Cette intervention chirurgicale permet le retrait de la partie dysplasique (précancéreuse) du col utérin (9).

L'examen cytologique n'est plus recommandé pour le suivi des femmes traitées par conisation pour des lésions de haut grade. Il est remplacé par la réalisation d'un test HPV-HR par prélèvement cervico-vaginal, 6 mois après la réalisation du traitement. Ce test de surveillance doit être réalisé tous les 3 ans. Un test HPV-HR positif conduit à la réalisation d'une colposcopie dont l'objectif est la recherche d'une récurrence (42).

(f) Évolution

Le taux de survie cinq ans après un diagnostic de cancer du col de l'utérus est variable selon le stade d'évolution du cancer au moment du diagnostic : en France, ce taux varie de 93% (pour un stade I : lorsque le cancer n'affecte que le col de l'utérus) à 35% (pour un stade IV : lorsque le cancer a envahi la vessie, le rectum, la paroi de l'abdomen et que des métastases sont présentes) (44).

2) Autres cancers majoritairement liés aux HPV

(a) Cancer des voies aéro-digestives supérieures

Après le cancer du col de l'utérus, les cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche et gorge) représentent le 2^{ème} type de cancer lié aux papillomavirus humains en termes de fréquence (24). Ces cancers touchent majoritairement les hommes, et sont en partie attribuables à la consommation de tabac et/ou alcool.

On estime en France que les HPV sont responsables d'environ 1/3 de ces cancers, soit 1 300 nouveaux cas par an chez les hommes et 380 chez les femmes (24). Le HPV 16 est le type principalement retrouvé dans ces cancers.

(b) Cancer du vagin

Le cancer du vagin est un cancer rare, qui touche majoritairement les femmes de plus de 60 ans. Il s'agit principalement d'un carcinome épidermoïde, qui se développe à partir des cellules épithéliales plates qui tapissent le vagin. L'infection à HPV peut induire l'apparition de lésions néoplasiques qui vont évoluer vers un carcinome épidermoïde. C'est le HPV de type 16 qui est principalement responsable de ces cancers (45).

(c) Cancer vulvaire

Le cancer de la vulve, généralement un cancer cutané, se développe dans la zone entourant l'ouverture du vagin. Dans la plupart des cas, ce cancer se développe lentement, et est précédé de lésions précancéreuses ou néoplasies intra épithéliales. Le HPV 16 est le type principalement responsable des cancers de la vulve (46).

(d) Cancer du canal anal

L'infection par le papillomavirus humain est retrouvée dans 85% des cas de cancer épidermoïde de l'anus. Il s'agit principalement du HPV de type 16, responsable de 75% des cas, suivi par l'HPV 18 et 33 (47). Les lésions sont le plus souvent asymptomatiques. Un prurit anal ou la visualisation d'une lésion peut parfois conduire au diagnostic.

(e) Cancer du pénis

L'infection à HPV est retrouvée dans environ 50% des cancers du pénis, dont 63% sont causés par l'HPV 16. Le papillomavirus humain est responsable de l'apparition de carcinome basaloïde et de carcinome condylomateux (48).

3) Epidermodysplasie verruciforme

L'épidermodysplasie verruciforme, également appelée maladie de l'homme-arbre, est une affection cutanée rare d'origine génétique. Elle se caractérise par une sensibilité anormale du revêtement cutané aux papillomavirus. Cette maladie se traduit par l'apparition de macules squameuses et de papules d'évolution parfois exubérante, pseudo-tumorale, essentiellement au niveau des mains et des pieds. Dans ces lésions, on retrouve majoritairement des papillomavirus humains de type 5 et 8, virus que l'on observe chez 80% des sujets d'une population normale asymptomatique. D'autres types de papillomavirus peuvent être parfois identifiés (type 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20 à 25, 36, 46, 47 et 50). La prévalence exacte de cette maladie orpheline n'est pas connue : à ce jour, plus de 200 cas ont été décrits dans la littérature (49).

4) Tumeur de Buschke-Lowenstein

La tumeur de Buschke-Lowenstein est une maladie rare appartenant au groupe des carcinomes verruqueux. Cette tumeur est souvent associée à une infection aux HPV de type 6 et 11. Cette maladie se caractérise par son potentiel dégénératif et son caractère récidivant après traitement. Sa première description date de 1896, et c'est en 1925 que Buschke et Lowenstein, dermatologues allemands, en ont fait une entité caractérisée.

La maladie de Burschke-Lowenstein se manifeste par des lésions bourgeonnantes, plus ou moins ulcérées, au niveau des régions génitales et péri-anales. Cette tumeur se distingue des condylomes acuminés par sa prolifération plus marquée et une pénétration profonde dans les tissus sous-jacents, entraînant leur compression et leur déplacement (50).

5) Maladie de Bowen et papulose bowénoïde

Ces deux maladies correspondent à une seule entité histologique : une dysplasie sévère de la vulve :

- ✱ La maladie de Bowen touche préférentiellement les femmes. Cette pathologie survient le plus souvent chez les femmes ménopausées, classiquement à partir de l'âge de 50 ans. Elle se présente sous la forme de plaque unique de type leucoplasique ou érythroplasique, atteignant le plus souvent la vulve.
- ✱ La papulose bowénoïde touche au contraire les femmes plus jeunes, entre 25 et 35 ans, souvent tabagiques et ayant des antécédents de dysplasie. Les lésions sont multifocales et atteignent la vulve et le périnée, avec une extension fréquente à la région périanale. La papulose bowénoïde atteint également l'appareil génital des hommes.

Le principal facteur de ces maladies est les papillomavirus humains, le rôle de ces virus étant majeur dans la genèse de la dysplasie vulvaire, et en particulier le type 16 (34).

Ainsi, on constate que les papillomavirus humains sont responsables de nombreuses lésions, bénignes et malignes, et que ces virus touchent les femmes, mais aussi les hommes. La prévention de ce virus repose notamment sur la vaccination qui vise à prévenir l'infection à certains papillomavirus humains inclus dans le vaccin et à diminuer le risque d'apparition de condylomes ano-génitaux, de lésions précancéreuses de bas et haut grade et de cancers (associés en particulier aux HPV de type 16 et 18) (51).

Partie 2 – Prévention primaire contre les HPV : efficacité et impact de la vaccination anti-papillomavirus

I. Les vaccins anti-papillomavirus humains

La vaccination est un moyen de prévention primaire contre les condylomes ano-génitaux, les lésions précancéreuses et les cancers associés à certains types d'HPV. En France, deux vaccins prophylactiques dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et sont actuellement disponibles, pour lutter contre ces infections sexuellement transmissibles.

A. Principe général de la vaccination

La vaccination est l'une des découvertes les plus importantes de la médecine et l'un des plus grands succès de la santé publique : selon l'OMS, 2 à 3 millions de vies sont sauvées chaque année grâce à cet acte de prévention (52).

Le principe de la vaccination repose sur l'induction d'une protection durable et efficace vis-à-vis d'un agent pathogène (virus ou bactérie principalement) responsable d'une maladie infectieuse. Les vaccins sont composés d'une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux, ou bien de certains de ses composants, ou encore du matériel génétique qui code pour un de ses composants. Ainsi, l'objectif des vaccins est de déclencher chez un individu une réponse immunitaire, permettant de développer des cellules immunitaires « mémoires » capables de reconnaître ultérieurement l'agent pathogène, afin d'éviter la survenue de la maladie ou d'en atténuer les manifestations cliniques. Cette protection individuelle permet, lorsqu'une proportion suffisamment importante de la population est vaccinée, une protection collective : plus il y a de personnes vaccinées, moins les maladies correspondantes peuvent se disséminer et plus elles deviennent rares dans une population. Son application à une population ou à un groupe en fait un moyen de prévention très utile en santé publique. Par ailleurs, il est important de rappeler que la vaccination a permis l'éradication de la variole, une baisse de 99 % des cas de poliomyélite depuis 1988, et de 73 % des cas de rougeole entre 2000 et 2018 (53)(54).

B. Mécanisme d'action des vaccins anti-HPV

Les vaccins anti-papillomavirus humains actuellement disponibles sont des vaccins prophylactiques, autrement dit, il s'agit de vaccins indiqués dans la prévention primaire des infections à HPV. Ils sont capables d'éviter l'infection virale en protégeant l'individu par la production d'anticorps neutralisants, dirigés contre la capside du virus (55).

Le papillomavirus humain est difficile à mettre en culture *in vitro*, il est donc impossible de réaliser un vaccin à partir d'un virus vivant ou atténué. Dans les années 90, on découvre que la protéine majeure de la capside des virus HPV, nommée protéine L1, a la capacité de s'auto-agencer pour former une enveloppe sphérique semblable au virus, que l'on appelle pseudo-particule virale (ou VLP, pour Virus Like Particule). Les vaccins ont donc été conçus en s'appuyant sur cette propriété, ce qui a conduit à l'utilisation de particules virales recombinantes comme antigènes des vaccins prophylactiques contre les papillomavirus humains. Ces pseudo-particules sont des structures vides, mais analogues du point de vue antigénique à celle de la capside virale des papillomavirus (56).

Ainsi, les VLP ne contiennent pas de génome viral, ont la même morphologie que les virions, sans le caractère pathogène, et sont capables d'induire la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1 (57). Les VLP sont produites par génie génétique en introduisant le gène L1 dans des cellules d'insectes ou dans des levures. Les anticorps produits, en réponse à l'injection des VLP, neutralisent les virions avant leur entrée dans les cellules basales de l'épithélium en se fixant sur la protéine L1 de la capside virale (55). Par conséquent, ce processus prévient l'acquisition d'une infection à HPV.

Le développement avancé de la vaccination prophylactique permet une mise à disposition du vaccin en 2007, tandis que la vaccination thérapeutique, ayant pour objectif d'entraîner la guérison des lésions histologiques par sensibilisation de cellules immunocompétentes, est encore au stade d'essais cliniques (55).

C. Les vaccins anti-HPV disponibles et leurs compositions

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et sont actuellement disponibles en France : le Cervarix®, vaccin bivalent, et le Gardasil 9®, vaccin nonavalent (58). La recherche qui a conduit à la mise au point de ces vaccins a débuté dans les années 1980, et les premiers essais cliniques ont eu lieu au début des années 2000. Le but de la vaccination anti-papillomavirus est de réduire l'incidence des lésions génitales à HPV et des lésions cancéreuses en administrant des particules mimant le virus mais dénuées de matériel génétique. Les vaccins anti-HPV actuellement disponibles sont uniquement destinés à l'usage prophylactique, ils n'éliminent ni une infection existante, ni ne traitent une maladie liée aux HPV.

1) Cervarix®

Le Cervarix®, développé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK), est un vaccin bivalent dirigé contre les types 16 et 18. Il est établi que les HPV de type 16 et 18 sont responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus et de 75% à 80% des cancers de l'anus dus aux HPV.

Ce vaccin anti-HPV a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 20 septembre 2007 et est commercialisé en France depuis le 17 mars 2008 (59).

(a) Indications

Le Cervarix® est un vaccin indiqué, à partir de l'âge de 9 ans, dans la prévention des lésions anogénitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes de papillomavirus humains (59).

(b) Schéma posologique

Le schéma de vaccination dépend de l'âge du sujet au moment de la première injection :

- * **De 9 ans à 14 ans inclus** : deux doses de vaccin sont requises ; la deuxième dose est administrée entre 5 et 13 mois après la première injection ;

- * **A partir de 15 ans** : trois doses de vaccins sont requises ; deux injections à 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième injection 5 mois après la deuxième (58).

Un ou plusieurs rappels sont nécessaires pour la grande majorité des vaccins. Le nombre de rappels nécessaires et leur temporalité sont déterminés lors d'essais cliniques et grâce au suivi des populations vaccinées « en vie réelle » (étude de phase 4). Ils sont nécessaires pour stimuler une nouvelle fois la réponse immunitaire induite par une vaccination si elle diminue en efficacité au cours du temps et ne garantit plus un niveau de protection suffisant.

2) Gardasil 9®

Le 10 juin 2015, un nouveau vaccin développé par les laboratoires MSD Vaccins obtient son AMM européenne, et il comporte cette fois-ci 9 sérotypes. Il s'agit du vaccin nonavalent Gardasil 9®, dirigé contre les infections à papillomavirus humains de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Les HPV de types 6 et 11, inclus dans ce vaccin, sont responsables de 90 % des verrues génitales et de 10 % des dysplasies de bas grade du cancer du col de l'utérus (60).

Le vaccin Gardasil®, qui protégeait contre 4 souches de virus HPV, n'est plus commercialisé depuis le 31/12/2020. Il a été remplacé par le Gardasil 9®, développé par le même laboratoire, qui confère une protection contre 5 types de papillomavirus supplémentaires. Le vaccin Gardasil® est resté sur le marché jusqu'à ce que les individus ayant commencé leur schéma avec ce vaccin puissent le terminer. En effet, les vaccins ne sont pas interchangeables (puisque l'on ne dispose pas d'étude d'interchangeabilité), et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin (61).

En élargissant le spectre des génotypes, le vaccin à 9 valences doit protéger contre les HPV à l'origine :

- D'environ 90% des cancers du col de l'utérus,
- De plus de 95 % des adénocarcinomes in situ,
- De 75 à 85 % des dysplasies de haut grade du col de l'utérus,
- De 90 à 95 % des cancers de l'anus,

- De 85 à 90 % des cancers vulvaires et de 90 à 95 % des dysplasies de haut grade de la vulve,
- De 80 à 85 % des cancers du vagin et de 75 à 85 % des dysplasies de haut grade du vagin,
- De 85 à 90 % des dysplasies anales intraépithéliales de haut grade,
- Et de 90 % des verrues génitales (60).

(a) Indication

Le vaccin Gardasil 9® est indiqué, à partir de 9 ans, dans la prévention des maladies dues aux HPV suivantes :

- * Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin ;
- * Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques (56).

(b) Schéma posologique

Le schéma de vaccination dépend de l'âge du sujet au moment de la première injection :

- * **Vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus** : deux doses de vaccin sont requises ; la deuxième dose est administrée 6 mois après la première injection ;
- * **Vaccination débutée à partir de 15 ans** : trois doses de vaccins sont requises ; deux injections à 2 mois d'intervalle, suivies d'une troisième injection 4 mois après la deuxième (62).

3) Composition des vaccins

Les vaccins sont constitués d'un composant actif, l'antigène, qui déclenche la réponse immunitaire. Dans le but de stimuler le pouvoir antigénique du vaccin, ce dernier est également composé d'adjuvants. En effet, le rôle de l'adjuvant est de stimuler et d'amplifier la réponse immunitaire de l'organisme, et par conséquent d'augmenter l'efficacité du vaccin.

Afin d'induire une réponse immunitaire entraînant une protection, la présence d'adjuvants est indispensable pour la majorité des vaccins inactivés (autrement dit, des vaccins ne comportant pas de germe vivant). La plupart du temps, on utilise l'aluminium sous forme de phosphate ou d'hydroxyde d'aluminium, car il s'agit de l'adjuvant le plus efficace et le mieux toléré. Il est intéressant de noter que les quantités d'aluminium contenu dans les vaccins sont très faibles, environ 0.2 à 0.5 milligrammes par vaccin, tandis que notre organisme en absorbe quotidiennement 3 à 5 milligrammes par jour, notamment via l'alimentation (63).

Enfin, divers excipients peuvent être utilisés dans les vaccins, notamment des agents conservateurs antimicrobiens, des émulsifiants et des stabilisants (63).

Les deux vaccins Cervarix® et Gardasil 9® diffèrent par leur composition en substance active et en adjuvants (Tableau 4).

	Gardasil 9®	Cervarix®
Antigènes	Protéine L1 de HPV 6* : 30 µg Protéine L1 de HPV 11* : 40 µg Protéine L1 de HPV 16* : 60 µg Protéine L1 de HPV 18* : 40 µg Protéine L1 de HPV 31* : 20 µg Protéine L1 de HPV 33* : 20 µg Protéine L1 de HPV 45* : 20 µg Protéine L1 de HPV 52* : 20 µg Protéine L1 de HPV 58* : 20 µg *Absorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	Protéine L1 de HPV 16* : 20 µg Protéine L1 de HPV 18* : 20 µg *Absorbé sur hydroxyde d'aluminium + liquide A détoxifié
Excipients	Chlorure de sodium Histidine Polysorbate 80 Borax Eau pour préparations injectables	Chlorure de sodium Phosphate monosodique dihydraté Eau pour préparations injectables

Tableau 4 : Principales caractéristiques des deux vaccins anti-HPV (58)(64)

D. Sécurité des vaccins : tolérance et effets indésirables

Bien qu'aucun risque important n'ait été identifié durant la phase de développement clinique, les vaccins anti-papillomavirus humains font l'objet d'une surveillance particulière sur la survenue d'effets indésirables. Depuis leur commercialisation, ils sont soumis à un plan de gestion de risque (PGR) européen et national, visant à recueillir tous les effets indésirables liés à la vaccination. D'après le ministère des solidarités et de la santé, un PGR vise à mieux « caractériser, quantifier, ou minimiser les risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation » (65). Cette surveillance renforcée est obligatoire pour tout vaccin récent.

L'analyse de l'ensemble des données concernant la vaccination contre les HPV démontre une tolérance globale très satisfaisante. En effet, les pouvoirs publics disposent d'un recul important pour évaluer les effets indésirables des vaccins et leur fréquence : après plus de 15 ans d'utilisation et plus de 300 millions de doses administrées dans le monde, les effets indésirables régulièrement observés (1 patient sur 10) se sont limités à des réactions cutanées au point d'injection, des maux de tête, de la fatigue et/ou de la fièvre. Toutes ces réactions disparaissent spontanément en 1 à 3 jours (51).

Les deux vaccins présentent peu de contre-indications. Ils sont toutefois contre indiqués en cas d'allergie à l'une des substances contenues dans ces vaccins, de développement d'une réaction d'hypersensibilité lors de la 1^{ère} dose de vaccin ou encore d'état fébrile important au moment de la vaccination. Les vaccins anti-papillomavirus humains ne sont pas conseillés pendant la grossesse par manque d'études. Si la grossesse est découverte après le début de la série vaccinale, les doses restantes doivent être reportées après l'accouchement.

E. Coût et prise en charge

Une dose de Gardasil 9® coûte 116,22€ et une dose de Cervarix® coûte 94,41€ (66)(67). La vaccination contre les cancers et autres maladies provoqués par les HPV est remboursée à 65% par l'Assurance Maladie depuis juillet 2007 pour les personnes éligibles à la vaccination et selon le schéma vaccinal, le reste étant à la charge du patient et/ou de sa mutuelle.

II. Acceptabilité des vaccins anti-papillomavirus humains

A. Climat de défiance de la population générale

En France, la couverture vaccinale du vaccin anti-HPV chez les adolescentes est en progression depuis plusieurs années mais elle reste insuffisante. En 2021, elle était estimée à 45,8 % pour le schéma complet à 16 ans (vs. 33% en 2020 et 28% en 2019) (68). Cette faible couverture tient essentiellement à une défiance du grand public liée à la crainte d'effets indésirables. Cette défiance est notamment due à la forte médiatisation d'événements indésirables imputés sans preuves aux vaccins. Pourtant, la large utilisation des vaccins anti-HPV, les surveillances mises en place au niveau international, et les résultats d'études spécifiques ont confirmé leurs excellents profils de sécurité, reconnus par l'OMS (9).

Des études ont également permis d'identifier les déterminants de l'hésitation vaccinale en Europe. Les préoccupations les plus courantes concernaient : les informations insuffisantes et inadéquates sur la vaccination contre les HPV (44% des participants toutes études confondues), la peur des effets secondaires potentiels du vaccin (43%), la méfiance envers les autorités sanitaires, les médecins et les nouveaux vaccins (39%), et la faible efficacité vaccinale perçue (33%) (69).

Ces études confirment la nécessité de mettre en œuvre des moyens adaptés de communication, permettant de renforcer la confiance de la population envers la vaccination anti-HPV. Les professionnels de santé jouent un rôle majeur dans la promotion de la lutte contre les infections à HPV : il est nécessaire qu'une information claire, complète et transparente soit transmise aux patients et leurs parents sur les infections à HPV et leur mode

de transmission, sur leur rôle dans le cancer du col de l'utérus et dans les condylomes vénériens ainsi que sur les possibilités et les limites de la vaccination anti-HPV.

Un des défis actuels est de combattre l'hésitation vaccinale grandissant au sein de nos sociétés. Cet enjeu majeur doit être intégré dans la recherche pour les vaccins. Transmettre, expliquer et exposer les principes de la vaccination et les avantages des vaccins en termes de santé publique sont les nouveaux défis de la vaccination moderne.

B. Vaccination anti-HPV et maladies auto-immunes

1) L'histoire d'une polémique

En France, la controverse sur le lien supposé entre maladie auto-immune (MAI) et la vaccination anti-HPV est née en 2013, à la suite de la déclaration d'effets indésirables graves chez des jeunes filles, comme la survenue de la sclérose en plaques, quelques temps suivant la seconde injection de Gardasil®. Plusieurs plaintes ont été déposées au pénal par des adolescentes contre le laboratoire fabricant, d'une part, et contre l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'autre part, pour « *violation d'une obligation manifeste de sécurité et méconnaissance des principes de précaution et de prévention* ». Le but de cette plainte était de dénoncer un lien de causalité entre les maladies auto-immunes dont les plaignantes étaient atteintes et les vaccins anti-HPV qu'elles avaient reçus (70). Cette affaire a été relayée par les médias nationaux pendant plusieurs semaines, et ces accusations ont été immédiatement démenties dans la presse par le professeur Daniel Floret, pédiatre et président du Comité Technique des Vaccinations du HCSP (71).

En novembre 2015, le Parquet de Paris a conclu qu'il n'existait pas de lien direct entre le vaccin Gardasil® et l'apparition de maladies auto-immunes, et a classé l'enquête sans suite. Cet avis s'est appuyé notamment sur les résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV réalisée par l'ANSM et l'Assurance Maladie à partir de l'analyse des bases de données médico-administratives françaises (70).

Il est important de souligner que les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes jeunes, c'est pourquoi il est nécessaire de distinguer une causalité et une simple corrélation temporelle.

2) Étude de pharmaco-épidémiologique

A la suite de ces plaintes, et pour consolider les données disponibles, les résultats d'une étude spécifique réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie ont été publiés en 2015. L'objectif de cette étude était de rechercher l'existence d'une association entre la vaccination anti-HPV et la survenue d'une maladie auto-immune (MAI) chez les jeunes filles vaccinées, comparativement à celles non vaccinées. Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale incluant plus de 2,2 millions de jeunes filles, âgées de 13 à 16 ans, entre 2008 à 2013 (72). Cette étude fait partie des éléments du dispositif de surveillance nationale et internationale de ces vaccins, en complément du plan de gestion des risques et du suivi national de pharmacovigilance. Quatorze MAIs ont été sélectionnées : les affections démyélinisantes du système nerveux central, le syndrome de Guillain-Barré, le lupus localisé ou systémique, la sclérodermie localisée ou systémique, les vascularites, la polyarthrite rhumatoïde, la myosite ou dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren, le purpura thrombopénique immunologique, le diabète de type 1, les thyroïdites, les pancréatites, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et la maladie cœliaque.

L'analyse des résultats n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une MAI (toutes MAIs confondues) chez les jeunes filles vaccinées, comparativement aux non vaccinées, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale (72).

Une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV apparaissait toutefois probable. Ce risque avait déjà été évoqué lors du dépôt de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ces vaccins. Il s'agit cependant d'événements rares (1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées), dont les estimations sont mathématiquement associées à des intervalles de confiance très larges avec par définition, beaucoup d'incertitude. Pour rappel, ce syndrome est une atteinte des nerfs périphériques caractérisée par une

faiblesse voire une paralysie progressive. Toutefois, il évolue favorablement sans séquelles neurologiques dans la grande majorité des cas. Compte tenu des données analysées durant plus de cinq ans, les deux institutions à l'origine de cette étude estiment que les résultats ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque pour les vaccins anti-HPV, et qu'aucun fait nouveau de sécurité n'a été mis en évidence (73).

3) Position de l'OMS

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins de l'OMS (GACVS) examine régulièrement les données de sécurité des vaccins contre l'HPV. Ce comité a notamment observé les résultats provenant de plusieurs études internationales sur la potentielle association entre le vaccin anti-HPV et le syndrome de Guillain-Barré (SGB) : *« une étude autocontrôlée de grande ampleur portant sur une série de cas a été menée au Royaume-Uni parmi une population à laquelle 10,4 millions de doses avaient été administrées. Cette étude n'a relevé aucune augmentation significative du risque de SGB après une dose vaccinale quelconque »*. De même, le SGB a été spécifiquement sélectionné en tant que critère de jugement dans des études effectuées aux États-Unis, où aucune association entre le vaccin anti-HPV et le SGB n'a été mise en évidence suite à l'administration de plus de 60 millions de doses jusqu'à fin 2015. Les études britanniques et américaines ont conclu, sur la base de leurs données respectives, qu'un risque supérieur à 1 cas par million de doses pouvait être exclu (74).

Par ailleurs, l'OMS, dans son rapport épidémiologique hebdomadaire du 14 juillet 2017, écrit : *« depuis l'homologation des vaccins anti-HPV, le GACVS n'a relevé aucun événement indésirable préoccupant en exploitant de nombreuses études de grande ampleur et de haute qualité »* (74).

Face aux alertes d'une possible association entre les maladies auto-immunes et ces vaccins, des réponses ont été apportées par les autorités compétentes en s'appuyant sur les données scientifiques et les études menées. Si la sécurité a pu être démontrée depuis la controverse, et si le système de pharmacovigilance poursuit une surveillance active au regard des maladies auto-immunes, la méfiance vis-à-vis de cette vaccination persiste, ayant des conséquences sur la couverture vaccinale.

III. Efficacité de la vaccination anti-papillomavirus humains

Les vaccins contre les infections à HPV ont été introduits dans de nombreux pays dans le monde depuis les années 2006/2007. On dispose aujourd'hui de données solides démontrant leur efficacité en vie réelle.

A. Immunogénicité

L'immunogénicité est définie comme étant la capacité d'un antigène à provoquer une réponse immunitaire spécifique. Les essais cliniques ont montré l'excellente immunogénicité des vaccins anti-HPV. Après la vaccination, plus de 98% des personnes vaccinées possèdent des anticorps contre les HPV inclus dans les vaccins (75), et ceci quel que soit leur âge (76).

Lors de la vaccination, ce sont directement les cellules dendritiques présentes dans les tissus musculaires qui ont le rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Puisque ces cellules sont activées par les pseudo-particules virales, la réponse humorale qui en résulte est puissante, contrairement à celle résultant d'une stimulation au niveau cervical lors d'une infection naturelle, où ce sont les cellules de Langerhans qui sont les cellules présentatrices d'antigènes. C'est pourquoi, la réponse à la vaccination induit des taux bien supérieurs à ceux résultant d'une infection naturelle (56).

Enfin, il est intéressant de noter que chez les sujets âgés de 9 à 17 ans, la réponse immunitaire après 2 doses est comparable à celle observée avec un calendrier à 3 doses chez les adultes, groupe pour lequel l'efficacité clinique a été démontrée (75).

B. Protection croisée

Parmi la quarantaine de types de papillomavirus humains infectant la sphère ano-génitale, quinze représentent un génotype oncogène. Comme évoqué précédemment, HPV 16 et 18 sont responsables de 70% des cancers du col de l'utérus, tandis que les autres types, incluant HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 sont impliqués dans les 30% restants.

La protection croisée est définie comme une protection supplémentaire apportée par un vaccin contre des types viraux indirectement ciblés par celui-ci. Le mécanisme physiologique n'est pas encore définitivement élucidé mais il semblerait qu'il repose sur une relation phylogénétique entre certains types d'HPV.

En effet, au sein des nombreux types d'HPV, certains sont phylogénétiquement proches :

- * Les HPV 31, 33, 35, 52 et 58 sont proches de l'HPV 16,
- * Les HPV 39, 45, 59 et 68 sont proches de l'HPV 18.

Le Cervarix® offre une protection croisée plus efficace, étant donné qu'il couvre des types de virus qui ne sont pas inclus dans le vaccin. Il assure également une protection partielle contre certains des cinq autres types de virus couverts par le Gardasil 9® (51). En effet, le vaccin bivalent induit la production d'anticorps neutralisants contre les HPV de types 31, 33, 45 et 52. Une protection croisée est significative sur les infections persistantes (> 6 mois) et les lésions CIN 2 spécifiques aux types 31, 33 et 45 (51).

C. Persistance des anticorps et durée de protection

On observe un pic d'anticorps quatre semaines après la 3^{ème} injection de vaccin, puis une baisse progressive et une stabilisation de ce taux en plateau les 24 mois suivants. Ces anticorps persistent à minima durant 5 ans à un titre supérieur à celui qui est observé lors d'une infection naturelle (77) (Figure 7).

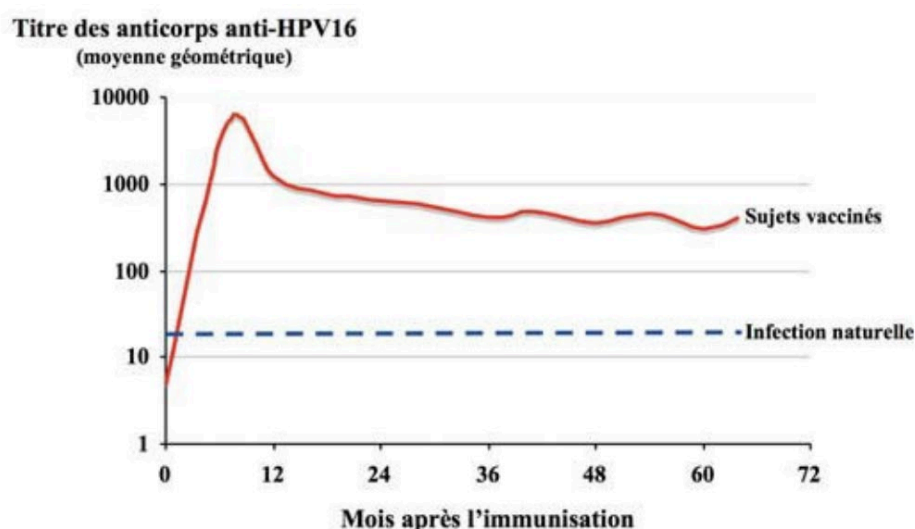


Figure 7 : Persistance des anticorps anti-HPV 16 après vaccination (56)

La durée de protection du vaccin est de 14 ans minimum. La protection à plus long terme demeure inconnue, on estime toutefois qu'elle devrait durer plusieurs décennies. C'est pourquoi, à ce jour, aucun rappel n'est nécessaire au cours de la vie après une vaccination complète. Les études de suivi se poursuivent néanmoins (75).

D. Efficacité des vaccins anti-HPV d'après les études cliniques

Lorsqu'elle est effectuée avant le début de la vie sexuelle, la protection conférée contre les virus couverts par les vaccins anti-papillomavirus est proche de 100% (analyses « per protocole »). Si la vaccination est effectuée après le début de la vie sexuelle, la protection est moindre, car le vaccin ne protège pas contre les infections à HPV antérieure.

1) Protection contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Plusieurs études après mise sur le marché ont confirmé que la vaccination avec le vaccin quadrivalent (78) (79) (80) ou avec le vaccin bivalent (81) (82) entraînait une baisse des infections, des lésions CIN 2/3 et des adénocarcinomes *in situ* chez les jeunes filles et femmes indemnes d'infection aux deux types concernés d'HPV lors de la primovaccination. En effet,

pour ce type de population, l'efficacité de Gardasil® était d'environ 98,2% et celle de Cervarix® d'environ 92,9%.

L'efficacité des vaccins anti-papillomavirus sur le cancer du col de l'utérus était récemment évaluée sur les lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3), qui font suite à une infection mais qui précèdent le stade de cancer invasif. En effet, le délai d'apparition d'un tel cancer étant d'environ 15 ans, on étudiait la fréquence de survenue de ces lésions pour estimer la protection des vaccins contre le cancer du col de l'utérus.

Toutefois, en 2020, la première observation d'une association entre vaccination et réduction du risque de cancer du col de l'utérus a été publiée à partir du registre de cancers suédois. En effet, une enquête suédoise a suivi pendant 11 ans (de 2006 à 2017), plus d'1,5 millions de jeunes filles et femmes de 10 à 30 ans, dont 527 871 avaient reçu au moins une dose de Gardasil®. Les auteurs ont identifié 538 cancers du col de l'utérus chez les non-vaccinées et 19 chez les vaccinées. Après ajustement, la vaccination avant 17 ans diminuerait de 88% le risque de cancer du col de l'utérus d'après cette étude (83) (Figure 8).

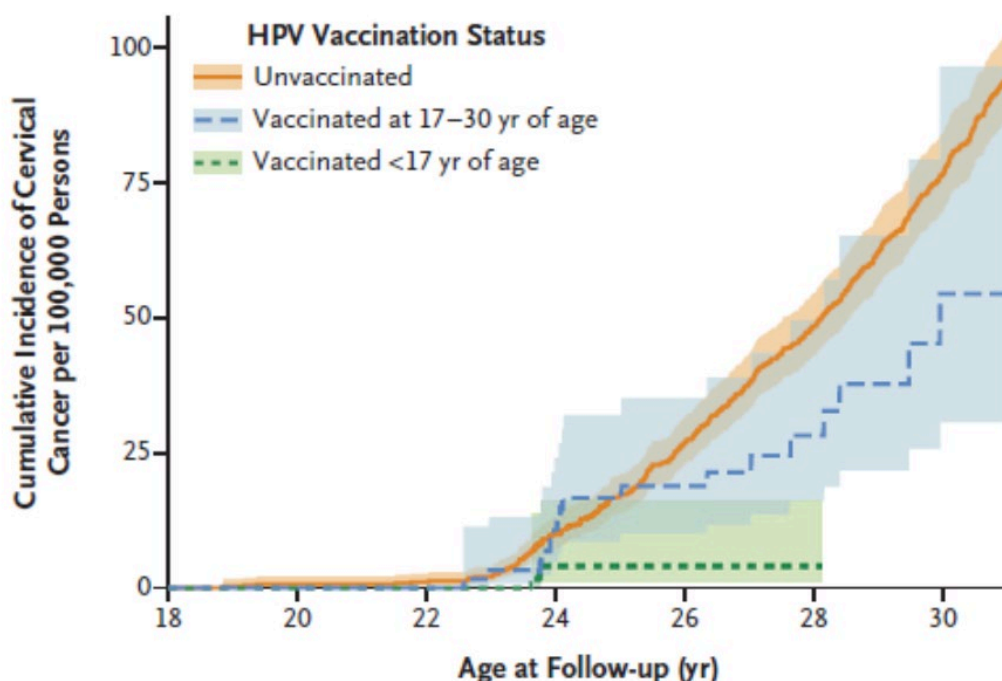


Figure 8 : Incidence cumulée des cancers invasifs du col de l'utérus selon le statut vaccinal envers les HPV

(Courbe orange : sujets non vaccinés ; courbe bleue : sujets vaccinés entre 17 et 30 ans ; courbe verte : sujets vaccinés avant 17 ans) (83)

Il est néanmoins important de préciser que la vaccination ne protège pas contre tous les HPV liés au cancer du col de l'utérus. C'est la raison pour laquelle le dépistage par frottis doit être réalisé que l'on soit vaccinée ou non.

2) Protection contre d'autres lésions précancéreuses

(a) Lésions liées au cancer anal

Une étude en double aveugle, menée sur 602 hommes de 16 à 26 ans ayant des relations homosexuelles, a montré qu'en l'absence d'infection HPV préexistante, la vaccination quadrivalente réduit de 74 % les lésions anales pré néoplasiques (84).

(b) Lésions liées au cancer vulvaire et vaginale

Le vaccin réduit également le taux de lésions précancéreuses du cancer de la vulve et du vagin. En effet, une étude en double aveugle sur l'association entre le vaccin anti-HPV quadrivalent et la réduction du risque de lésions génitales a été menée sur 18 174 femmes de 16 à 26 ans. Chez les femmes n'ayant jamais eu d'infection par les HPV 16 et 18 antérieure à la vaccination, le vaccin tétravalent s'est révélé être efficace à 100% contre les lésions précancéreuses de la vulve et du vagin (85).

(c) Lésions liées au cancer de la sphère ORL

Les vaccins anti-HPV n'ont pas obtenu à ce jour l'AMM pour les cancers oropharyngés. En effet, lors de l'évaluation du dossier d'enregistrement, on ne disposait pas suffisamment de preuves d'efficacité des vaccins anti-HPV sur ces cancers.

Cependant, les premières données disponibles sont en faveur d'une possible efficacité des vaccins dans la prévention de ces cancers. En effet, une étude américaine sur l'association entre la vaccination anti-HPV quadrivalente et la réduction du risque d'infections orales dues aux HPV (de types 16, 18, 6 et 11) a été menée auprès de 2 627 hommes et femmes âgés de 18 à 33 ans, entre 2011 et 2014. On a observé une réduction significative de la prévalence de ces infections orales chez les personnes vaccinées par rapport aux personnes non vaccinées (0,11%

contre 1,61%). D'après les résultats de cette étude, la vaccination anti-HPV réduirait les infections orales à HPV de 88,2% (86).

(d) Lésions liées au cancer du pénis

L'efficacité du vaccin quadrivalent sur les lésions liées au cancer du pénis a été étudiée dans un essai contrôlé versus placebo, randomisé en double-aveugle. Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniennes dans les deux groupes n'a pas été suffisant (aucun cas dans le groupe vacciné et 3 dans le groupe placebo) pour permettre une comparaison statistique (87).

3) Protection contre les infections bénignes

Des études ont également confirmé la baisse de survenue des condylomes acuminés chez les hommes (87) et les femmes (88) vaccinés. Le vaccin quadrivalent offrait un haut niveau de protection (près de 100%) contre les condylomes liés aux types 6 et 11 présents dans le vaccin, chez l'homme et la femme indemnes d'infection à ces 2 types avant la primovaccination. La protection est d'environ 83% vis-à-vis de tous les condylomes (c'est-à-dire liés à tous types d'HPV confondus, et pas seulement à ceux inclus dans les vaccins).

E. Efficacité du vaccin Gardasil 9® comparée à celle du vaccin Gardasil®

Pour rappel le vaccin Gardasil®, qui protégeait contre 4 souches de virus HPV, a été remplacé par le Gardasil 9® qui confère une protection contre 5 types de papillomavirus supplémentaires. L'efficacité du Gardasil 9® a été évaluée par des études cliniques comparant les résultats observés en prévention des infections et maladies dues aux HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 à ceux obtenus chez des populations vaccinées avec Gardasil®.

1) Vis-à-vis des génotypes HPV communs 6, 11, 16 et 18

Gardasil 9® a montré une immunogénicité similaire à celle de Gardasil® pour les HPV de type 6, 11, 16 et 18. Par conséquent, l'efficacité clinique de Gardasil 9® contre les infections

persistantes et les maladies dues à ces types d'HPV est considérée comme comparable à celle de Gardasil® (89) (90).

2) Vis-à-vis des génotypes HPV à haut risque additionnels 31,33, 45, 52 et 58

L'efficacité de Gardasil 9®, comparée à celle du vaccin Gardasil® en prévention de l'ensemble des lésions de haut grade du cancer du col de l'utérus, du cancer de la vulve, du cancer du vagin et des dysplasies anales intraépithéliales dues aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 est de 97,4%, soit une réduction absolue de 0,2 pour 100 personnes-années. Aussi, l'efficacité de Gardasil 9® par rapport au vaccin Gardasil® est de plus de 90% en prévention des infections persistantes, des frottis anormaux et des conisations du col de l'utérus (89) (90).

Gardasil 9® a permis de réduire le taux d'infections persistantes dues aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 détectées à plus de 6 mois et plus de 12 mois, avec respectivement, une efficacité de 96,0% et 96,7% (89).

Enfin, l'efficacité de Gardasil 9® comparée à Gardasil® a été de 90,2 % vis-à-vis des conisations du col de l'utérus pour des lésions dues aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (89) (90).

En somme, étant donné que le Gardasil 9® couvre cinq autres types de HPV oncogènes, son efficacité est jugée supérieure à celle de Gardasil®.

Pour conclure sur l'efficacité, les essais cliniques et la surveillance post-commercialisation ont montré que la vaccination anti-HPV est hautement sûre et efficace contre les lésions précancéreuses et les condylomes. Dans l'ensemble, le Gardasil 9® assure une protection contre les HPV plus élevée que le Cervarix®, le premier vaccin étant efficace contre neuf types de papillomavirus, tandis que le second n'en couvre que deux. Cependant, les deux vaccins protègent contre les types d'HPV les plus fréquents et les plus susceptibles de provoquer un cancer (HPV-16 et 18). A noter que la vaccination contre les HPV n'est pas efficace pour traiter une infection déjà existante au moment de l'injection, puisque les vaccins actuels n'ont aucun effet thérapeutique.

IV. Impact de la vaccination anti-papillomavirus humains

Dans les pays ayant introduit la vaccination avec des taux de couverture élevés, une réduction importante des infections génitales, des verrues génitales et des lésions précancéreuses dues aux HPV est constatée.

A. Impact épidémiologique

1) Baisse de la prévalence des infections à HPV

La plupart des pays industrialisés ont introduit la vaccination en routine depuis 2007. Après plusieurs années de recul, les vaccins contre les HPV ont démontré leur impact sur la baisse de prévalence des types d'HPV ciblés par les vaccins. Toutefois, l'impact varie selon la stratégie de vaccination du pays et le niveau de couverture vaccinal obtenu.

A titre d'exemple, en 2016, S.M. Garland et coll. ont rapporté les résultats d'une analyse de 58 publications issues de neuf pays (principalement les États-Unis et l'Australie), montrant des réductions d'environ 90 % des infections à HPV (6, 11, 16, 18), 90% des verrues génitales, 45% des lésions précancéreuses à faible risque et 85 % des lésions précancéreuses à haut risque de devenir cancéreuses (91).

De plus, une étude française menée chez des jeunes filles en 2017 renforce l'impact de la vaccination. Celle-ci a démontré que la prévalence de l'infection aux papillomavirus de type 16 et 18 était de 0,1% chez les jeunes filles vaccinées, contre 12,6% chez les non vaccinées (92).

La baisse de la prévalence est également confirmée par la publication en juin 2019 d'une méta-analyse des données issues de 65 articles diffusés entre le 1^{er} février 2014 et le 11 octobre 2018, couvrant une population de 60 millions de personnes. Des réductions significatives, allant de 30 à 85%, de la prévalence des HPV 16, 18, 6 et 11 et également des HPV 31, 33, et 45, des verrues anogénitales, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, et des dysplasies de haut grade ont été mises en évidence. Cette revue d'un suivi post-vaccinal pendant 8 ans apporte des preuves irréfutables de l'impact des programmes de vaccination (93). Un certain nombre de ces articles a été rédigé à partir de l'analyse des données provenant des pays où le

programme de vaccination national contre les HPV a été déployé au sein de la population masculine, comme en Australie (développé dans la troisième partie de cette thèse), montrant ainsi l'intérêt d'une vaccination universelle.

Enfin, une étude britannique publiée dans la revue *The Lancet* en novembre 2021 vient d'apporter une preuve supplémentaire de l'impact de la vaccination contre les papillomavirus humains (94), en particulier sur la prévalence du cancer du col de l'utérus. En effet, les auteurs de cette étude ont examiné les données des registres du cancer du Royaume-Uni entre janvier 2006 et juin 2019, dont 7 cohortes de femmes, âgées de 20 ans à 64 ans à la fin de l'étude. Les scientifiques ont démontré une chute des taux de cancer du col de 87% chez les femmes vaccinées entre 12 et 13 ans, de 62% chez celles vaccinées entre 14 et 16 ans, et de 34% chez celles vaccinées entre 16 et 18 ans. Pour les taux de CIN3, les réductions étaient respectivement de 97%, 75% et 39%. Ainsi, on observe une réduction considérable du cancer du col de l'utérus et de l'incidence des lésions précancéreuses chez les jeunes femmes après l'introduction du programme de vaccination contre les HPV au Royaume-Uni, en particulier chez les personnes auxquelles le vaccin a été proposé à l'âge de 12-13 ans. Les auteurs de cette étude estiment que ce programme de vaccination a presque réussi à éliminer le cancer du col de l'utérus chez les femmes nées depuis le 1er septembre 1995. L'impact majeur de la vaccination a pu être démontré dans ce pays, où la couverture vaccinale dépasse 80 % chez les adolescentes. Nous aurons l'occasion d'aborder les taux de couverture vaccinale et leur impact en France et à l'étranger dans la 3^{ème} partie de cette thèse.

2) Acquisition d'une immunité de groupe

Outre la protection individuelle, l'acquisition d'une immunité de groupe grâce aux vaccins est déjà connue et démontrée pour certaines maladies, comme la rougeole, la coqueluche, la diphtérie et la grippe. Cet effet est également observé pour les vaccins anti-HPV, conférant une protection des sujets non vaccinés.

Plusieurs publications ont apporté des arguments en faveur d'une immunité de groupe grâce à la vaccination anti-HPV. Pour exemple, une étude australienne datant de 2018 a permis de suivre, pendant 9 ans, la prévalence des HPV inclus dans le vaccin quadrivalent sur un

échantillon de près de 1 500 femmes âgées de 17 à 35 ans. La prévalence est passée de 22,7% à 1,1% chez celles âgées de 17 à 24 ans ; et de 11,8% à 1,1% chez celles âgées de 25 à 35 ans. Dans cette cohorte, près de 15% des femmes n'étaient pas vaccinées, cependant dans ce sous-groupe, la diminution de la prévalence des HPV a été identique à celle du groupe des vaccinées. Par conséquent, les auteurs de cette étude ont conclu à une immunité de groupe (95).

Par ailleurs, nous avons évoqué précédemment la publication d'une méta-analyse, en juin 2019, couvrant une population de 60 millions de personnes. Dans la conclusion de cette étude, les auteurs indiquent qu'il apparaît effectivement une immunité de groupe protégeant les sujets non vaccinés, lorsqu'une couverture vaccinale élevée est atteinte (93).

Enfin, une étude néerlandaise publiée en mai 2015 a conclu qu'une couverture vaccinale satisfaisante anti-HPV chez les jeunes femmes réduirait significativement le risque de cancers associés à ces virus chez les hommes. D'après l'étude, avec un taux de couverture vaccinale de 60 % chez les filles, le risque d'infection à HPV 16 ou 18 chez les garçons serait diminué de 53%, ce qui réduirait, indirectement, le risque de cancer masculin lié à ces HPV de plus d'un tiers (37%). Avec un taux de couverture vaccinale de 90%, la réduction du risque d'infection chez les garçons monte à 94%, et le risque de cancer masculin associé à ces HPV diminuerait de 66%. Dans ce cas de figure, le risque de cancers péniens diminuerait de 95%, celui de cancers oropharyngés de 84% et celui de cancers anaux de 32% (96). Cette étude confirme le phénomène d'immunité de groupe et donne un argument supplémentaire en faveur de la vaccination universelle, puisqu'elle permettrait d'accroître davantage la protection des sujets non vaccinés.

B. Impact médico-économique

Une modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal a été réalisée par un groupe de travail mandaté par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) et le Comité Technique des Vaccinations (CTV). Cette évaluation a été effectuée en 2007, dans le but d'appuyer l'introduction de cette vaccination dans le calendrier vaccinal. Elle a consisté à comparer les ratios coût-efficacité de trois stratégies : le dépistage organisé

des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, la vaccination des adolescentes ou la combinaison de ces deux options. Cette modélisation a conclu sur la base de ratio coût-efficacité que l'introduction de la vaccination a un impact épidémiologique significatif en complément du dépistage, et que le rapport coût-efficacité est bénéfique lorsque la couverture vaccinale atteint les 80 % (97).

Ainsi, avec une couverture vaccinale élevée, l'intérêt économique de la vaccination anti-HPV est réel, même si la vaccination serait plus efficace médico-économiquement parlant si les prix des vaccins étaient plus bas (96). Toutefois, on peut estimer que le coût de la vaccination sera amorti dans les décennies ultérieures par le nombre de cancers évités et par conséquent de leur prise en charge. Le rapport coût/efficacité d'une vaccination élargie aux garçons sera quant à lui développé dans la 3^{ème} partie de cette thèse.

Par ailleurs, comme le rappelle l'OMS, la vaccination reste l'un des meilleurs investissements possibles en matière de santé publique aujourd'hui (74).

C. Impact en santé publique : le monde s'engage à éliminer un cancer

Le 17 novembre 2020, l'OMS a lancé une stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique. C'est un fait historique car, pour la première fois, 194 pays se sont engagés à éliminer un cancer. Cette stratégie présente trois étapes clés : la vaccination, le dépistage et le traitement. Si celles-ci sont mises en œuvre avec succès, les nouveaux cas de la maladie pourraient être réduits de plus de 40% et le nombre de décès liés à la maladie de 5 millions d'ici 2050 (98). « *La vaccination contre les papillomavirus humains est un des piliers de cette stratégie d'éradication de l'OMS* » relève Jean-Baptiste Méric, directeur du pôle Santé publique et soins de l'Institut national du cancer (INCa) (99). L'OMS souligne également qu'investir dans les interventions permettant d'atteindre ces objectifs peut avoir des retombées significatives sur le plan économique et sociétal.

Les effets de cette stratégie sur la mortalité liée au cancer du col de l'utérus au sein de la population mondiale sera perceptible à long terme. Une modélisation, parue dans la revue *The Lancet* en janvier 2020, effectuée par le WHO Cervical Cancer Elimination Modelling Consortium prévoit que si 90% des jeunes filles étaient vaccinées chaque année dans les 78 pays du monde les plus atteints par ce cancer à partir de mai 2020, nous aurions une réduction de moins de 1% de la mortalité liée à ce cancer en 2030, mais cette réduction de mortalité atteindrait 60% en 2070 sauvant 4 800 000 vies. En 2120, cette réduction de mortalité atteindrait 90%, sauvant sur 100 ans 46 000 000 de vies. Cette étude a permis de démontrer l'importance et l'impact de la mise en place de cette stratégie par l'OMS (100).

« L'élimination d'un cancer aurait auparavant semblé un rêve impossible, mais nous disposons aujourd'hui d'outils efficaces et peu coûteux, s'appuyant sur des données probantes, pour faire de ce rêve une réalité » a déclaré le Docteur Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'OMS. Le lancement de la stratégie d'élimination du cancer du col de l'utérus est célébré par une journée d'action à travers le monde (98).

Pour conclure, les vaccins anti-papillomavirus sont recommandés par l'OMS et leur utilisation a été approuvée dans de nombreux pays. Les essais cliniques et la surveillance post-commercialisation ont montré la sécurité de ces vaccins, ainsi que l'excellent taux de protection qu'ils confèrent contre les infections associées aux types d'HPV inclus dans les vaccins. En effet, les données évaluées après l'implantation des programmes de vaccination prouvent que la vaccination entraîne une diminution des infections, des condylomes, des lésions précancéreuses et des cancers, et ce aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Outre la protection individuelle, la vaccination permet l'acquisition d'une immunité de groupe, permettant la protection des sujets non vaccinés. Néanmoins, l'efficacité de la stratégie de prévention par la vaccination anti-HPV est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible. Or, depuis la mise en œuvre en 2007, en France, seule une faible proportion de la population éligible est vaccinée. Élargir la vaccination à tous les jeunes garçons pourrait permettre d'obtenir une meilleure couverture vaccinale en France et ainsi permettre une diminution des infections à HPV dans la population générale grâce à l'obtention d'une immunité individuelle et collective. C'est ce que nous allons développer dans la troisième partie de cette thèse.

Partie 3 – Stratégie vaccinale élargie aux garçons : état des lieux et intérêts en santé publique

I. Place de la vaccination anti-HPV dans la stratégie thérapeutique

La vaccination anti-HPV est recommandée pour les filles, et depuis seulement janvier 2021 en France, pour les garçons. Plusieurs pays ont adopté une stratégie vaccinale étendue aux garçons depuis de nombreuses années, comme l’Australie par exemple, où les bénéfices d’une vaccination universelle sont déjà visibles.

A. Recommandations vaccinales En France

En France, la politique de vaccination est conçue par le ministère chargé de la Santé qui fixe les conditions d’immunisation, établit les recommandations nécessaires et publie le calendrier des vaccinations après avis de la Haute Autorité de Santé (HAS). Ce calendrier fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, énonce les recommandations vaccinales « générales » et les recommandations « particulières » propres à des conditions spéciales (risques accrus de complications, d’expositions ou de transmissions) ou à des expositions professionnelles.

1) Historique des recommandations

En France, la vaccination anti-HPV, contrairement à d’autres vaccins, n’est pas obligatoire. Initialement, cette vaccination était recommandée pour les jeunes filles de 14 ans, avec un rattrapage entre 15 et 23 ans pour des patientes qui n’auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l’année suivant le début de la vie sexuelle. La vaccination contre les papillomavirus humains a été intégrée au calendrier vaccinal de 2008 (101). Cette féminisation de la vaccination s’explique historiquement par le lien de causalité établi entre l’histoire naturelle du cancer du col de l’utérus et l’infection persistante à HPV, même si depuis les années 2000, les études épidémiologiques démontrent l’implication des papillomavirus humains dans d’autres cancers, dont certains touchent les hommes.

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains est également recommandée, depuis 2008, aux personnes immunodéprimées des deux sexes. En effet, les recommandations précisent la stratégie dans deux populations particulières (102) :

- ✱ Patients immunodéprimés : cette vaccination est recommandée chez les garçons comme les filles dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus ;
- ✱ Enfants candidats à une transplantation d'organe solide : la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans.

Le HCSP propose le 28 septembre 2012 l'abaissement de l'âge de la vaccination aux jeunes filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 19 ans révolus. En effet, il est préférable que la vaccination soit réalisée avant l'exposition à l'infection à HPV, et l'abaissement à 11 ans permet une meilleure réponse vaccinale. De plus, la politique de rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans est justifiée par le fait que l'autorité parentale n'est plus obligatoire après 18 ans (103).

Depuis 2016, la recommandation a été étendue aux hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans, pour protéger notamment des cancers de l'anus (102).

Par ailleurs, d'après les recommandations, les vaccins ne sont pas interchangeables, et toute vaccination initiée avec l'un des deux vaccins doit être menée à terme avec le même vaccin.

2) Recommandations vaccinales depuis janvier 2021

Plus de dix ans après l'intégration de la vaccination anti-papillomavirus humains dans le calendrier vaccinal, la recommandation a été étendue à tous les jeunes garçons. En effet, en décembre 2019, la HAS s'est prononcée en faveur de la vaccination des garçons contre les papillomavirus humains par Gardasil 9®, au même titre que les filles, et quelle que soit leur orientation sexuelle.

Par conséquent, depuis le 1^{er} janvier 2021, la recommandation de vaccination et la prise en charge du vaccin contre les papillomavirus humains s'appliquent aux garçons de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus. Ainsi s'est concrétisé le projet de vacciner, en France, l'ensemble de la population. La stratégie vaccinale concernant les jeunes filles, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les immunodéprimés reste, quant à elle, identique (102).

L'utilisation préférentielle du vaccin Gardasil 9[®] est recommandée car il contient 9 valences d'HPV tandis que le vaccin Cervarix[®] en contient 2. Cependant, en l'absence de données d'interchangeabilité, il est recommandé de réaliser l'intégralité de son schéma vaccinal avec le même vaccin. Cette recommandation est également applicable depuis le 1^{er} janvier 2021 (104).

De plus, une des doses de la vaccination contre les infections à HPV peut être administrée au même moment que le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche prévu entre 11 et 13 ans, ou avec un vaccin contre l'hépatite B dans le cadre du rattrapage vaccinal (Figure 9). Cette co-administration offre une opportunité de débiter ou de compléter la vaccination anti-HPV.

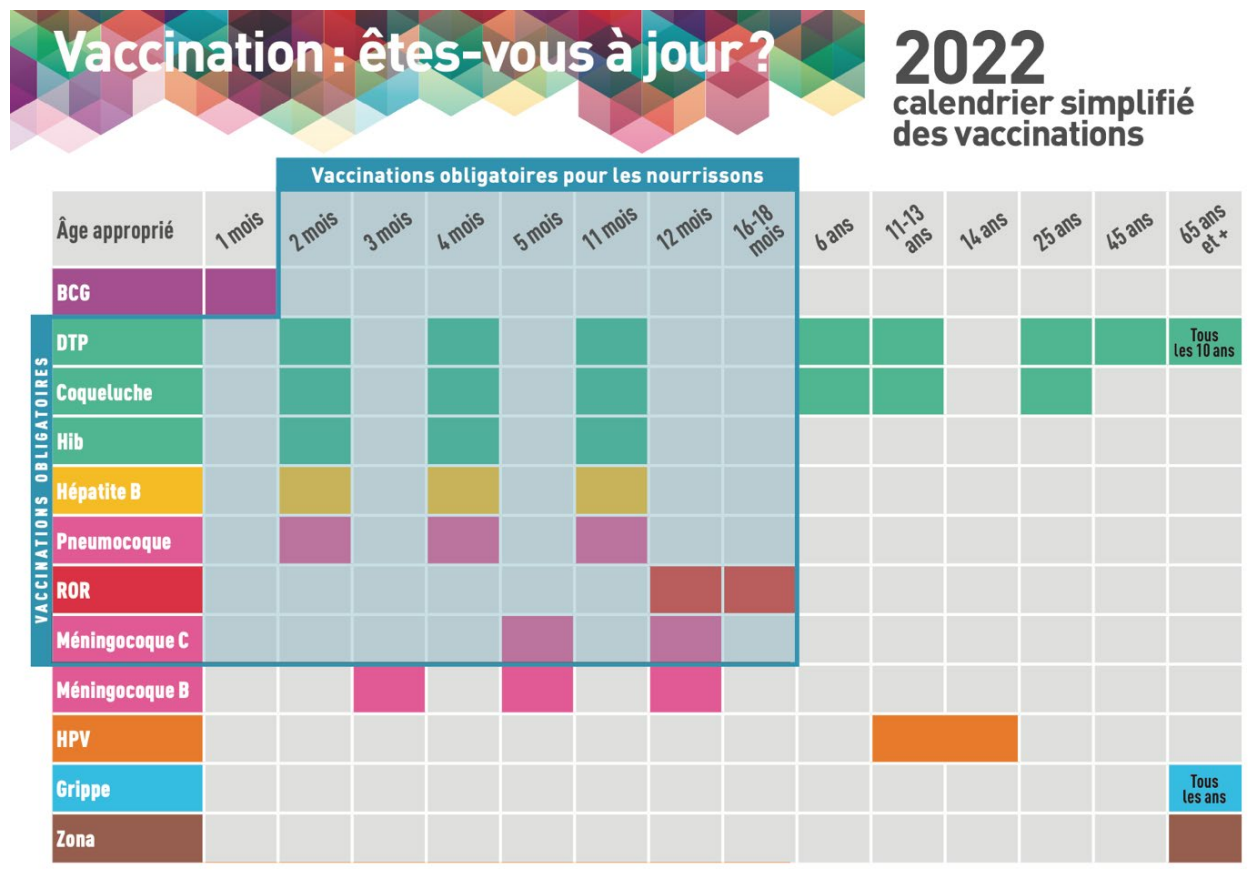


Figure 9 : Calendrier vaccinal en 2022 (105)

3) Stratégie vaccinale et définition des populations cibles

La réussite de la prévention par la vaccination au niveau d'une population, même pour les vaccins très efficaces, dépend étroitement de la façon dont ils sont utilisés (population cible, nombre de doses, etc.) C'est pourquoi, la plupart des vaccins fait l'objet de programmes nationaux de vaccination définis par les autorités de santé qui énoncent des recommandations d'utilisation, voire des obligations, assorties d'une prise en charge financière et de campagnes de sensibilisation de la population.

Comme pour tous les vaccins recommandés en routine, la vaccination anti-HPV, pour être la plus efficace possible, doit avoir lieu *avant* que les individus ne soient exposés à l'infection. La transmission des papillomavirus humains étant essentiellement sexuelle, la vaccination doit intervenir avant l'âge des premiers rapports sexuels.

L'âge moyen des premiers rapports sexuels a tendance à diminuer dans les pays industrialisés. En France, il est estimé à 17 ans, mais 32,6% des garçons et 23,5% des filles ont eu des rapports à l'âge de 15 ans (106). Les préadolescents de 11 à 14 ans sont donc une cible privilégiée. De plus, on sait désormais que le vaccin est très immunogène entre 9 et 15 ans.

D'après la HAS, à la suite de l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons, la population cible en France relevant de la recommandation de vaccination par Gardasil 9® serait au maximum de 2 800 000 jeunes femmes et 3 600 000 jeunes hommes de 11 à 19 ans dans les prochaines années. A terme, la population cible de ce vaccin sera de 800 000 personnes par an (107).

B. Recommandations vaccinales : expériences étrangères

En 2021, 115 pays à travers le monde ont intégré le vaccin anti-HPV dans leur calendrier national de vaccination (108).

Jusqu'en 2016, l'utilisation des vaccins anti-HPV pour vacciner les personnes de sexe masculin était recommandée dans seulement quatre pays (États-Unis, Australie, Canada et Autriche)

(109). Aujourd'hui, plus d'une trentaine de pays a recommandé l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons, notamment pour des raisons épidémiologiques et pour des raisons d'équité (102).

1) En Australie

En avril 2007, l'Australie est devenue le premier pays à introduire un programme national de vaccination anti-HPV gratuit en milieu scolaire, à destination des filles et des garçons. Le vaccin était proposé aux jeunes filles de 12 à 26 ans, et depuis 2009, il est proposé aux filles de 12 à 13 ans au sein des écoles. La campagne de vaccination australienne a été élargie en janvier 2013 à tous les garçons âgés de 12 à 13 ans dans les collèges, avec un rattrapage entre 14 et 15 ans depuis 2014 (110).

2) Aux États-Unis

La vaccination anti-HPV est recommandée en routine chez les jeunes filles de 11 à 12 ans depuis 2006, ainsi que chez les garçons du même âge depuis 2011, avec un rattrapage pour les deux sexes entre 13 et 21 ans. Les principaux arguments sur lesquels s'appuie cette recommandation sont les données relatives à l'efficacité des vaccins sur les lésions précancéreuses de l'anus, à la sécurité du vaccin et au fardeau des maladies liées à HPV chez l'homme et la femme (111).

3) Au Canada

Le Canada, en abaissant l'âge de la vaccination de 11 à 9 ans, a favorisé la mise en place d'un programme scolaire. La vaccination masculine est préconisée depuis janvier 2012, pour les garçons de 9 à 26 ans, dans le cadre de la prévention des lésions précancéreuses et des cancers de l'anus, et des verrues génitales (112).

4) En Europe

Depuis 2018, tous les pays Européens ont intégré le vaccin anti-HPV dans leur calendrier vaccinal, et à ce jour, 22 d'entre eux recommandent la vaccination aux garçons (Tableau 5).

Vaccination universelle recommandée et financée	- France - Italie - Belgique - Autriche - Suisse - Croatie - République Tchèque - Luxembourg - Pays-Bas	- Norvège - Slovaquie - Danemark - Suède - Royaume-Uni - Allemagne - Liechtenstein - Portugal
Vaccination universelle recommandée (non financée)	- Pologne - Serbie	
Vaccination universelle recommandée mais financée que pour les filles	- Irlande - Hongrie - Finlande	
Vaccination sexuée recommandée (que pour les filles) et financée	- Grèce - Bulgarie - Estonie - Slovaquie - Chypre	- Malte - Macédoine - Lituanie - Espagne - Roumanie

Tableau 5 : Recommandations pour la vaccination anti-HPV en Europe en 2022 (113)

II. État des lieux de la vaccination anti-HPV

A. Couverture vaccinale en France

1) Évolution de la couverture vaccinale en France

La couverture vaccinale représente la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné. Elle correspond au rapport entre le nombre de personnes correctement vaccinées et le nombre total de personnes qui auraient dû l'être au sein de la même population. Il s'agit d'un indicateur permettant de suivre et d'évaluer l'impact d'un programme de vaccination.

En France, la couverture vaccinale du vaccin contre les HPV chez les adolescentes est en progression depuis plusieurs années mais elle reste insuffisante. En 2020, seulement 32,7% des adolescentes ont reçu un schéma vaccinal complet (114). L'année suivante, après l'extension des recommandations aux garçons, la couverture vaccinale française s'élevait à 41% (45,8% chez les filles et 6% chez les garçons) (68).

Le taux de couverture vaccinale a diminué depuis la commercialisation du vaccin (29,1% pour une dose en 2010 vs 19,4% en 2014), et cela peut être en partie expliqué par la publication d'articles dans la presse grand public mettant en cause la sécurité du vaccin anti-HPV à cette même période. Néanmoins, le taux de couverture vaccinale augmente progressivement depuis 2015 (Tableau 6) (109). Ces augmentations résultent sûrement de l'impact positif de l'abaissement de l'âge de la vaccination à 11 ans et du renforcement récent de la communication autour de la vaccination.

Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Couverture 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4	34,9	40,7	45,8
Couverture " Schéma complet " à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	27,9	32,7	37,4	-

Tableau 6 : Évolution de la couverture vaccinale (CV) (en %) par le vaccin anti-HPV chez les jeunes filles en France (mise à jour du 31/12/2021) (107)(115)

Les estimations départementales montrent que les jeunes filles sont globalement moins bien vaccinées au sud de la Loire qu'au nord. De plus, les couvertures sont très faibles dans les Départements d'Outre-Mer (Figure 10) (116).

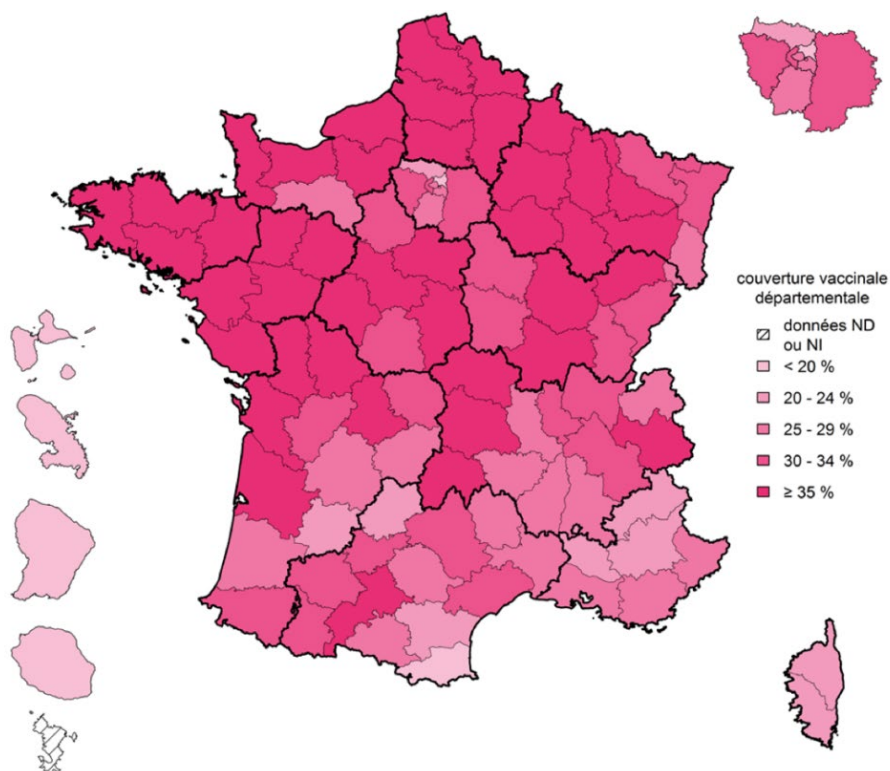


Figure 10 : Couverture vaccinale (en %) départementales contre les HPV "schéma complet à 2 doses" à 16 ans, France, cohorte de naissances 2004 (données mises à jour au 31/12/2020)
(116)

Malgré une tendance en hausse, ces chiffres sont très inférieurs à l'objectif de la loi Santé publique du 9 août 2004, qui était, pour les vaccinations en général, d'atteindre 95% de sujets vaccinés (et 75% pour la grippe saisonnière). Ils sont aussi très inférieurs à l'objectif de 60% de personnes vaccinées contre les HPV qui figurait dans le Plan Cancer 2014-2019, tandis que pour l'OMS l'objectif est fixé à 70% (60). Ce taux de couverture est l'un des plus bas d'Europe et ne permet pas d'offrir une protection optimale de la population française vis-à-vis des infections induites par les papillomavirus humains. Pourtant, le statut vaccinal, toutes vaccinations confondues, n'est pas si mauvais en France d'un point de vue général. Et ce d'autant que l'application de l'obligation vaccinale, depuis le 1^{er} janvier 2018, concernant 11 vaccins avant l'âge de deux ans, a déjà montré son efficience.

2) Estimation de la couverture vaccinale des HSH en France

La vaccination des HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) contre les papillomavirus humains est recommandée en France depuis 2016. Santé Publique France a réalisé en 2019 plusieurs enquêtes pour estimer le taux de couverture vaccinale au sein de cette population (Enquête Rapport au sexe (ERAS), Étude Papill-Hom, et exploitation des données des CeGIDD – Centres gratuits d’information, de dépistage et de diagnostic). Selon ces enquêtes, la couverture vaccinale des HSH en France serait comprise entre 15 et 18% parmi la population en âge d’être vaccinée. Selon les questionnaires utilisés dans les études à destination des HSH, seulement 23% s’étaient vu proposer la vaccination par leur médecin traitant. En outre, en l’absence d’allocations de ressources financières pour accompagner la recommandation de 2016, l’activité de vaccination dans les CeGIDD apparaît très faible (109).

B. Couverture vaccinale à l’international

La vaccination anti-HPV a débuté dès 2006 à l’international, cependant quinze ans plus tard, les taux de couverture vaccinale dans le monde sont très disparates en fonction des stratégies et des politiques vaccinales mises en place. En effet, on distingue d’une part les pays vaccinant tôt et ayant développé un programme de vaccination en milieu scolaire, conduisant à des taux de couverture de 86% au Royaume-Uni, 80% en Suède et en Australie, et 73% en Espagne et au Canada. D’autre part, les pays laissant à leurs citoyens l’initiative de la vaccination, conduisant à des taux de 43% en Allemagne ainsi qu’aux États-Unis et de 50% en Italie. Ainsi, il apparaît clairement que la mise en place de programmes et de politiques de vaccination par les autorités de santé est essentielle pour atteindre une couverture suffisante (60).

En revanche, la couverture vaccinale mondiale est assez faible. En 2019, le taux de vaccination des jeunes filles dans le monde était de 15%, mais il a chuté à 13% en 2020, sous l’effet des perturbations dues à la pandémie mondiale de la COVID-19 qu’ont connues les services de santé et des fermetures d’établissements scolaires. De plus, environ 80 pays, où se concentrent près des deux tiers des cas de cancer du col de l’utérus dans le monde, n’ont pas encore introduit ce vaccin. C’est une des raisons pour lesquelles l’OMS a lancé sa stratégie mondiale

en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique, comme évoqué dans la deuxième partie de cette thèse (108).

III. Arguments scientifiques et éthiques pour la vaccination anti-HPV chez les garçons

Compte tenu de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses liées aux HPV et des limites des politiques de prévention menées en France, il persiste un besoin médical dans la prévention des infections aux HPV. Les recommandations de vaccinations ont été élargies à tous les hommes depuis le 1^{er} janvier 2021, et de nombreux arguments scientifiques et éthiques permettent de justifier cette nouvelle stratégie vaccinale.

A. Assurer une protection individuelle

Pour rappel, les HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus fréquentes, et la plupart des hommes et des femmes seront infectés à un moment de leur vie. La vaccination des hommes contre les papillomavirus humains présente un intérêt certain du fait des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx qui, bien que moins fréquentes que chez les femmes, concernent un nombre non négligeable de sujets. En effet, en France, on estime qu'environ 1 700 nouveaux cas de cancers HPV-induits surviennent chaque année chez les hommes, ce qui représente environ 25% des cancers attribuables aux papillomavirus humains (117). La vaccination prévient également les condylomes ano-génitaux, et même s'il s'agit d'infections bénignes, celles-ci sont très fréquentes (environ 50 000 hommes touchés chaque année en France) et peuvent affecter négativement la qualité de vie des patients atteints et favoriser l'exclusion sociale.

De plus, les moyens de dépistage actuels ne permettent pas la détection de tous les cancers liés aux papillomavirus humains. À ce jour, seul le cancer du col de l'utérus bénéficie d'une stratégie définie de dépistage et de suivi des lésions précancéreuses. Ainsi, aucun des cancers liés aux HPV touchant les hommes ne bénéficie d'une stratégie de dépistage et/ou de suivi des lésions précancéreuses. La vaccination reste donc le seul moyen de prévention efficace contre

les papillomavirus humains, puisque le préservatif ne protège que partiellement contre ces infections.

B. Permettre l'égalité d'accès à la vaccination

La politique de vaccination ciblant les jeunes filles, mise en place avant le 1^{er} janvier 2021, pouvait paraître discriminante puisqu'elle n'offrait pas les mêmes droits d'accès à la vaccination aux jeunes garçons et aux jeunes hommes alors qu'ils participent autant à la transmission de l'infection dans la population, et qu'ils sont aussi touchés par les infections à HPV et leurs conséquences.

Lors de la publication des nouvelles recommandations élargissant la vaccination à tous les garçons de 11 à 14 ans, la HAS a considéré que l'égalité d'accès à la vaccination devait permettre à tous les hommes de se faire vacciner, car eux aussi sont porteurs et vecteurs du virus (3). La vaccination anti-HPV devient ainsi une vaccination de routine, ce qui facilite son implantation à l'âge cible.

D'un point de vue éthique, la vaccination des garçons est un élément qui contribue à réduire les inégalités hommes-femmes en matière de prévention en santé, en permettant aux jeunes filles de ne pas porter à elles seules la responsabilité des maladies HPV-induites, et aux jeunes garçons de participer à la baisse globale de la transmission des papillomavirus.

C. Éviter une stigmatisation liée à l'orientation sexuelle

La vaccination contre les HPV limitée aux filles et aux HSH pose des questions de stigmatisation liée à l'orientation sexuelle et au non-respect de la vie privée, à un âge où l'orientation sexuelle est, soit non connue (par l'individu et son entourage), soit non affirmée. La sexualisation des vaccins crée de nombreux questionnements freinant la mise en place de cette protection.

Ainsi, la vaccination universelle permet d'atteindre plus facilement les HSH en évitant toute stigmatisation, et l'absence de distinction selon le sexe et l'orientation sexuelle permet de simplifier la proposition vaccinale pour les professionnels de santé.

D. Les bénéfices attendus

1) Réduire l'incidence des HPV dans la population générale

Comme évoqué précédemment, la vaccination des adolescents des deux sexes contre les HPV permettrait l'augmentation de la couverture vaccinale, et par conséquent, la réduction de l'incidence de la maladie dans l'ensemble de la population, en diminuant le nombre de contaminations lors des rapports sexuels. En effet, l'efficacité de la stratégie de prévention par la vaccination anti-HPV est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible, or celle-ci reste insuffisante en France (environ 41%) (3).

Par ailleurs, on dispose d'un recul désormais important chez la femme qui confirme l'impact de la vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses. Une approche statistique a estimé qu'avec un taux de couverture vaccinale de 90%, la vaccination des deux sexes réduirait la prévalence d'un génotype donné de 45%, contre 30% en cas de vaccination des seules femmes (118).

2) Permettre l'acquisition d'une immunité de groupe

Dans les pays ayant introduit les vaccins anti-HPV chez les filles avec des taux de couverture vaccinale élevée, la vaccination a également bénéficié aux garçons. En effet, une réduction de la prévalence des infections génitales liées aux HPV et de la prévalence des verrues génitales a été observée chez les garçons par le biais de la seule vaccination des filles (96). En agissant aux deux niveaux de transmission du virus (hommes et femmes), la vaccination anti-HPV permettrait d'accroître cet effet d'immunité de groupe.

La démonstration d'une immunité de groupe constitue un argument complémentaire majeur pour élargir la vaccination aux garçons, puisque la réduction de circulation du virus permet une protection indirecte des sujets non vaccinés. En effet, une vaccination universelle permet de protéger les garçons, et indirectement les filles qui n'ont pas pu bénéficier du vaccin. Cette vaccination présente donc un intérêt individuel, mais aussi un intérêt collectif.

3) Éliminer le cancer du col de l'utérus

Les vaccins contre les cancers sont extrêmement rares. En effet, la vaccination contre les HPV est l'une des seules vaccinations existantes contre les cancers, et celle-ci a l'avantage supplémentaire de pouvoir éradiquer une maladie.

Les résultats de modèles mathématiques montrent que l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait d'obtenir une réduction supplémentaire du nombre de cancers du col de l'utérus (119). En effet, l'augmentation de la couverture vaccinale, y compris chez les garçons, permettrait de diminuer la circulation des HPV et à terme d'éradiquer ce cancer, en associant vaccination et dépistage. Par conséquent, la vaccination élargie à la population masculine permettrait de renforcer la protection des femmes. En novembre 2020, à l'occasion du lancement de sa stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus, l'OMS a rappelé que la vaccination contre les HPV était « sûre et indispensable » pour éradiquer cette maladie (98).

E. L'efficacité et la tolérance aussi démontrées chez les hommes

Les vaccins induisent une réponse immunitaire similaire chez les filles et les garçons, et l'efficacité et la tolérance de la vaccination dans la prévention des cancers, chez les deux sexes, sont documentées et démontrées.

En effet, l'efficacité de Gardasil® chez les hommes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo et randomisée en double aveugle. Parmi les hommes qui étaient non infectés par 14 types de HPV courants, l'administration de Gardasil® a réduit l'incidence des lésions génitales externes causées par les types d'HPV vaccinaux ou non de 81,5%. De plus, on observe une réduction de 94,9% des infections persistantes de l'anus. Dans l'analyse de l'ensemble de la population, le bénéfice du vaccin sur l'incidence globale était plus faible, avec une réduction de 59,3%, étant donné que les vaccins anti-HPV n'ont pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment

de la vaccination (87). Ceci confirme aussi l'intérêt de débiter la vaccination tôt, avant toute exposition aux virus.

De plus, comme déjà évoqué, les vaccins présentent un excellent profil de tolérance, reposant sur une surveillance de près de quinze ans de commercialisation avec plus de 300 millions de doses distribuées dans le monde. Le profil de sécurité chez l'homme est similaire à celui observé chez la femme, et de nombreuses études étayent désormais l'absence de lien entre la vaccination et la survenue de maladies auto-immunes (109).

F. Rapport coût/efficacité d'une généralisation aux deux sexes

En 2019, la HAS, a estimé que l'augmentation de la couverture vaccinale des filles reste la stratégie la plus efficiente par rapport à la vaccination des filles et des garçons, cependant le ratio coût/efficacité de cette dernière est plus favorable lorsque la couverture vaccinale des filles est faible (comme c'est le cas en France) (3).

Toutefois, une étude de projection réalisée en France en 2021, en utilisant le vaccin Gardasil 9®, a visé à calculer le « bénéfice » de la vaccination anti-HPV sans restriction de genre, comparée à la seule vaccination des filles. Les auteurs ont calculé à la fois les conséquences cliniques et les coûts engendrés sur une projection au cours des 100 années à venir, sur la population française (120). Les résultats sont exprimés en termes d'années de vie pondérées par la qualité de vie liée à la santé, autrement dit en « QALY » (de l'anglais *quality-adjusted life years*, « année de vie pondérée par la qualité »). Il n'existe pas de seuil de coût-efficacité reconnu pour la France. Il est considéré entre 50 000 \$ et 100 000 \$ par QALY gagné aux États-Unis, et entre 20 000 £ et 30 000 £ par QALY gagné pour la Grande-Bretagne (90).

Dans l'hypothèse où le taux de couverture vaccinale actuelle des seules jeunes filles (de l'ordre de 41%) est assimilé à celui des filles et des garçons dans l'avenir, la réduction supplémentaire des cancers du col de l'utérus serait de 9 519 cas, et 3 037 décès évités par rapport à la seule vaccination des filles. De même, 6 901 cancers de l'anus, 1 166 décès associés et 1 284 077 lésions génitales externes seraient évités, pour un coût supplémentaire de 24 763€ par QALY pour les cancers et de 15 184€/QALY pour toutes affections HPV dépendantes. Et si l'on

considère un taux de couverture plus élevé de l'ordre de 60% (qui reste toutefois bien inférieur aux taux observés en Australie ou en Nouvelle-Zélande par exemple), la vaccination des garçons associée à celle des filles permettrait d'éviter 17 430 cancers ano-génitaux dont 4 334 décès conséquents et plus de 2 000 000 lésions génitales externes, pour un coût supplémentaire de 40 401€/QALY. Les auteurs ont donc conclu que la vaccination associée des garçons serait efficace en termes de santé publique pour un surcoût modeste et acceptable, au regard du bénéfice attendu (120).

G. Une vaccination universelle qui a fait ses preuves à l'international

Une dynamique en faveur de l'élargissement de la vaccination contre les HPV chez les garçons est observée en Europe et à travers le monde, et cette stratégie vaccinale a d'ores et déjà fait ses preuves.

Pour exemple, la réussite du programme gratuit de vaccination australien permet de mesurer l'impact des vaccins sur la prévalence des infections aux papillomavirus humains. Ce pays a décidé, dès 2013, d'élargir sa stratégie vaccinale aux garçons, et les résultats sont spectaculaires. Grâce à une couverture vaccinale atteignant les 80%, associée au dépistage, les spécialistes estiment que l'Australie n'aura plus de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus dans moins de vingt ans. La proportion des femmes âgées de 18 à 24 ans porteuses des deux principaux types de virus responsables de la maladie a chuté de 23% à 1% entre 2005 et 2015. La circulation du virus, et donc tout nouveau risque d'infections et de cancers du col de l'utérus, devrait totalement cesser selon les modélisations épidémiologiques (121). Ainsi, l'Australie est actuellement le premier pays en mesure d'éradiquer le cancer du col de l'utérus.

De la même manière, puisque le virus ne circulerait plus, la prévalence de tous les cancers dus aux HPV, aussi bien féminins que masculins, et des condylomes diminuerait fortement. Un impact comparable est attendu dans les pays développés ayant instaurés un programme de vaccination anti-HPV bien suivi, et des bénéfices encore plus importants sont espérés suite à l'introduction du Gardasil 9®, ciblant neuf types d'HPV et complétant la protection des nouvelles générations.

H. L'exemple de la vaccination contre la rubéole

La rubéole est une maladie infectieuse, bénigne dans sa forme acquise, mais dont la gravité réside dans l'atteinte fœtale lors de la primo-infection de la femme enceinte au cours du premier trimestre.

L'histoire de la vaccination contre la rubéole fournit un exemple instructif, même s'il n'est pas totalement superposable, puisqu'il démontre que la vaccination sexuée et non universelle n'est pas réellement efficace. En effet, cette vaccination réservée aux filles de 12 à 13 ans dans les années 1970 (vaccin monovalent Rudivax®) n'a pu aboutir à la quasi-disparition des rubéoles congénitales que grâce à la couverture vaccinale élevée obtenue après la mise en œuvre d'une vaccination mixte, par le vaccin combiné rougeole, oreillons, rubéole (ROR) introduit en 1986 (122).

IV. Enquête de perception auprès des médecins généralistes et des parents

En septembre 2019, l'institut national du cancer (InCA), en partenariat avec la HAS, publie les résultats d'une enquête menée sur internet auprès de 300 médecins généralistes, principaux prescripteurs de la vaccination, et de la population concernée, à savoir des parents d'une fille et/ou d'un garçon de 11 à 14 ans (n=2002) (123).

A. Perception auprès des médecins généralistes

1) Avis sur la vaccination contre les HPV

D'après cette enquête, 94% des médecins généralistes sont favorables à la vaccination contre les HPV. Cependant, si plus de 70% des médecins pensent qu'il est à la fois sûr et efficace, 40% ne le recommandent pas systématiquement (123).

2) Avis sur l'extension aux garçons

D'après les enquêtes d'acceptabilité, la vaccination anti-HPV recommandée aux garçons est perçue très favorablement par les professionnels de santé (84% des médecins généralistes). De plus, 88% des médecins qui ne recommandent pas systématiquement cette vaccination aux filles seraient plus enclins à le faire si l'extension aux garçons était recommandée (123).

Dans cette même enquête, ils sont 68% à considérer l'extension de la vaccination aux garçons comme le principal levier pour augmenter la couverture vaccinale (123).

B. Perception auprès des parents et des adolescents

1) Avis sur la vaccination contre les HPV

Selon l'étude menée par l'HAS en partenariat avec l'InCA, les parents se déclarent en majorité favorables au vaccin contre les HPV (75%), cependant il s'agit du vaccin qui recueille, avec le vaccin contre la grippe, le plus d'avis défavorables (25%). De plus, plus de la moitié des parents ne se sent pas bien informée sur cette vaccination : 70% connaissent la protection du vaccin contre le cancer du col de l'utérus, en revanche, moins de 10% connaissent la protection du vaccin contre les verrues anogénitales et les cancers ano-génitaux (123).

2) Avis sur l'extension aux garçons

L'extension de la vaccination aux garçons est perçue plutôt favorablement par les parents. En 2019, selon l'enquête française HAS/InCA, 38% des parents ayant au moins un garçon âgé de 11 à 14 ans dans leur foyer avaient l'intention de le(s) faire vacciner, 4% seraient hésitants et 20% refuseraient. Une plus grande majorité de parents (72%) auraient l'intention de faire vacciner leur(s) fils dès lors qu'ils ont déjà accepté de faire vacciner leur(s) fille(s) (123).

Les principales raisons choisies pour la vaccination de leur fils sont « protéger leur fils contre les cancers liés aux HPV » (65%), suivi par « protéger les garçons aussi bien que les filles » (36%) et « réduire la transmission des infections aux HPV » (34%) (123).

V. Hypothèses de futures recommandations vaccinales

Dans le but de favoriser et d'accroître davantage la vaccination contre les HPV, plusieurs hypothèses de recommandations vaccinales pourraient encore être étudiées.

A. Élargir l'âge de la vaccination

Actuellement en France, les recommandations s'appliquent à partir de 11 ans, et jusqu'à l'âge de 14 ans. Cependant, selon leurs autorisations de mise sur le marché (AMM), les vaccins Cervarix® et Gardasil 9® sont indiqués pour l'immunisation active des individus dès l'âge de 9 ans (67)(61). Le vaccin étant d'autant plus immunogène lorsqu'il est pratiqué entre l'âge de 9 à 15 ans, il pourrait être judicieux d'étendre les recommandations selon les indications prévues par les AMM, afin de cibler une population encore plus importante, et de favoriser la mise en place de programme de vaccination en milieu scolaire.

Plusieurs pays vaccinent déjà leur population dès l'âge de 9 ans, notamment le Canada, l'Autriche, l'Allemagne, la Norvège et la Serbie (109).

De la même manière, si les jeunes adolescents de 9 à 15 ans sont les meilleurs candidats à la vaccination, prévoir une vaccination de « rattrapage » chez les femmes et les hommes jusqu'à 26 ans (comme c'est déjà le cas pour les HSH) pourrait être nécessaire afin d'avoir une couverture vaccinale la plus complète possible. En effet, il est probable qu'à cet âge l'acceptabilité du vaccin soit plus importante.

B. Vaccination anti-papillomavirus obligatoire

La vaccination étant un moyen de prévention sûr et efficace pour lutter contre les HPV, la question de l'obligation vaccinale pourrait être posée. En effet, si la France a des taux meilleurs que les autres pays pour les vaccins obligatoires, ils sont en revanche très insuffisants pour la plupart des vaccins recommandés. Ainsi, la vaccination obligatoire pourrait être une solution afin de s'assurer que tous les jeunes adolescents puissent avoir accès à la vaccination et soient protégés.

VI. Lever le frein à la vaccination pour améliorer la couverture vaccinale

La France détient l'une des plus faibles couvertures vaccinales d'Europe pour le vaccin anti-HPV. Nous allons essayer de comprendre les raisons de cette faible adhésion vaccinale, et d'apporter les solutions pour tenter d'inverser cette tendance.

A. Pourquoi la couverture vaccinale est aussi basse en France ?

D'une manière générale, en France, il existe une grande défiance vis-à-vis des vaccins. Cette défiance est principalement liée à des interrogations vis-à-vis de la sécurité des vaccins, comme en témoigne l'enquête internationale conduite par les chercheurs du projet « Vaccine Confidence Projet » de la London School of Hygiene and Tropical Medicine (124).

Le vaccin anti-HPV est particulièrement affecté par le phénomène d'hésitation vaccinale, en partie à cause des nombreuses polémiques liant ces vaccins à certaines maladies auto-immunes. Selon l'enquête de perception de la vaccination contre les HPV menée par l'Institut national du cancer en partenariat avec la HAS, les principaux freins actuels à la vaccination contre les HPV identifiés sont l'absence de proposition par un médecin et les doutes sur la sécurité du vaccin. Cette hésitation vaccinale apparaît associée au manque d'information à propos des virus HPV, mais aussi à la crainte d'effets indésirables perçus comme associés à cette vaccination. (123).

B. Les solutions pour augmenter la couverture vaccinale

Si nous souhaitons augmenter la couverture vaccinale anti-HPV, des actions et des mesures doivent être mises en place afin d'améliorer la confiance envers cette vaccination. En effet, en l'état actuel des choses, la campagne de vaccination anti-HPV ne permet pas d'obtenir une couverture vaccinale suffisante.

L'enquête de perception de la vaccination contre les HPV, menée en 2019, par l'Institut national du cancer, en partenariat avec la HAS, avait permis de déterminer les principaux leviers pour

augmenter la vaccination. Cette enquête a été menée avant l'extension de la vaccination aux garçons. D'après les parents interrogés, les principaux leviers sont la proposition du vaccin par le médecin généraliste (46%), l'extension de la vaccination aux garçons (39%) et la mise en place d'une campagne nationale d'information (38%) (123).

La HAS a également proposé plusieurs pistes afin d'améliorer la couverture vaccinale, telles que la mise en œuvre des programmes de vaccination, l'organisation de consultations de santé sexuelle auprès des adolescents, la mise en place d'une communication sur l'efficacité et la sécurité du vaccin, l'amélioration de la prise en charge et faciliter l'accès à la vaccination (3). Nous allons détailler ces propositions dans les paragraphes suivants.

1) Le rôle des professionnels de santé

Tout d'abord, il apparaît nécessaire d'améliorer la connaissance du public vis-à-vis des maladies liées aux HPV et de l'intérêt de la vaccination, et il est également indispensable d'informer davantage les patients sur la sécurité des vaccins, afin de favoriser l'adhésion à cette vaccination. Le rôle des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sages-femmes, etc.) est de sensibiliser systématiquement tous les jeunes adolescents, ainsi que leurs parents, à l'importance de la vaccination anti-HPV et l'intérêt de son élargissement aux garçons.

De plus, le médecin généraliste joue un rôle central et essentiel dans cet élargissement de recommandation, tant au niveau de la délivrance de l'information que pour susciter l'adhésion à cette vaccination. Les médecins généralistes doivent systématiquement proposer ce vaccin à leurs patients, filles et garçons, et peuvent également profiter du rendez-vous vaccinal (11-13 ans) pour le rappel dTP – coqueluche, afin d'initier ou de compléter la vaccination contre les HPV (la co-administration avec un vaccin contre l'hépatite B est également possible).

Par ailleurs, il appartient à chaque professionnel de santé de lutter contre la désinformation sur la vaccination contre les HPV.

2) Renforcer les campagnes de communication

L'augmentation de la couverture vaccinale dépend également du renforcement et de l'amélioration des campagnes de communication vers les publics concernés. En effet, il serait judicieux de disposer d'outils partagés et connectés de communication, présentant les arguments, l'efficacité et la tolérance de cette vaccination.

De plus, il serait bénéfique d'organiser des consultations de santé sexuelle et d'informer les adolescents, filles et garçons, sur le risque des infections sexuellement transmissibles, dans le cadre de cours d'éducation sexuelle.

3) Faciliter l'accès et améliorer la prise en charge

Afin de faciliter l'accès à la vaccination, il apparaît nécessaire d'améliorer la mise à disposition des coordonnées des centres gratuits d'information, notamment auprès des populations les plus défavorisées, tels que les centres publics de vaccination, les PMI (Protection Maternelle et Infantile), les CeGIDD et les centres de consultation de prophylaxie préexposition.

La question de la prise en charge du vaccin mérite également d'être posée. En effet, en France, les vaccins anti-HPV ne sont remboursés qu'à 65%, les 35% restants étant à la charge du patient et/ou de sa mutuelle. A titre comparatif, en Australie, l'un des pays ayant le meilleur taux de couverture vaccinale, la prise en charge est de 100% jusqu'à l'âge de 20 ans (125).

4) Instaurer un programme de vaccination en milieu scolaire

Enfin, l'une des pistes pour améliorer la couverture vaccinale est la vaccination des jeunes filles et des jeunes garçons en milieu scolaire. En effet, les pays obtenant les meilleurs taux de couverture vaccinale anti-HPV sont ceux ayant développé un programme de vaccination des jeunes adolescents à l'école, notamment l'Australie et le Royaume-Uni (même si à ce jour, bien que vaccinant les deux sexes, ce pays n'a développé son programme de vaccination en milieu scolaire qu'à la population féminine). Cette stratégie permettrait de passer d'une vaccination « opportuniste » à une vaccination « organisée ». Par ailleurs, les expériences étrangères

confirment que la vaccination en milieu scolaire est de nature à réduire les inégalités socio-économiques (3).

En somme, élargir la vaccination anti-HPV à tous les jeunes garçons se justifie par de nombreux aspects, notamment sur le plan de l'équité entre les deux sexes, mais aussi sur la possibilité d'acquérir une protection pour l'ensemble de la population. En effet, la vaccination des garçons pourrait conduire à l'obtention d'une meilleure couverture vaccinale en France et ainsi permettre une diminution des infections à HPV dans la population générale, grâce à l'obtention d'une immunité individuelle et collective. Néanmoins, la stratégie d'extension de la vaccination à toute la population doit être complétée par des mesures supplémentaires, afin d'atteindre un taux de couverture vaccinale très élevé, permettant, à plus long terme, une réelle réduction de la mortalité des cancers HPV-induits et une éradication du cancer du col de l'utérus.

Conclusion

La vaccination est l'un des meilleurs outils pour prévenir les maladies infectieuses graves. Aujourd'hui, nous disposons de vaccins anti-HPV bien tolérés, qui assurent un excellent taux de protection contre les infections naturelles et les lésions de haut grade associées aux types inclus dans le vaccin. Ce vaccin apparaît nécessaire, puisqu'en France, les papillomavirus humains sont à l'origine de plus de 6 300 nouveaux cas de cancers chaque année (24). Initialement réservée aux filles, puis élargie aux garçons homosexuels dans un second temps, la vaccination est désormais recommandée à tous les garçons de 11 à 14 ans depuis le 1^{er} janvier 2021 (3).

Au-delà de la protection conférée aux garçons vaccinés, la vaccination anti-HPV universelle permettrait aussi de freiner la transmission du papillomavirus au sein de la population générale, de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, et enfin de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle (109). Par ailleurs, la couverture vaccinale en France est insuffisante et préoccupante d'un point de vue de santé publique. Si la vaccination des filles reste prioritaire, la vaccination des garçons est un nouveau levier.

En effet, l'augmentation de la couverture vaccinale répond à un double enjeu en matière de santé publique. D'une part, réduire l'incidence et la mortalité des autres cancers HPV-induits pour lesquels il n'existe pas de dépistage (cancers de la vulve, du vagin, de l'anus et du pénis). D'autre part, éradiquer à terme le cancer du col de l'utérus, en associant vaccination et dépistage.

Néanmoins, la vaccination anti-HPV étendue aux garçons est une condition nécessaire mais insuffisante pour atteindre l'objectif de protection de la population. Cette extension n'a de sens que si les pouvoirs publics mettent en œuvre une politique vaccinale plus engagée, visant à une proposition vaccinale systématique de la part des professionnels de santé et à restaurer la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public.

En parallèle de ces nouvelles politiques vaccinales plus ambitieuses, de nouvelles avancées importantes en matière de prévention et de traitement de la maladie, notamment la pré-qualification d'un troisième vaccin contre les HPV (Cecolin®, produit par Inovax), devraient

permettre d'augmenter et de diversifier l'offre vaccinale (126). Cette amélioration de l'offre vaccinale peut conduire d'une part, à une diminution du prix des vaccins et par conséquent de leurs coûts pour les systèmes de santé, et d'autre part à l'amélioration de l'approvisionnement des vaccins puisque l'offre actuelle ne permet pas de répondre à la demande mondiale. Par ailleurs, à l'avenir, la mise au point de vaccins thérapeutiques, permettant l'élimination du virus chez des sujets déjà infectés, devrait permettre d'élargir encore la protection (127).

La réalisation de ce travail a renforcé ma conviction sur l'intérêt de la prévention en matière de santé publique. En effet, la vaccination présente des bénéfices incontestables, et grâce à elle, la menace des papillomavirus humains pourrait, à terme, ne devenir plus qu'un mauvais souvenir...

Bibliographie

1. Bien s'informer autour du Papillomavirus humain | Papillomavirus.fr [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://papillomavirus.fr/sinformer>
2. Vaccination contre les HPV et cancers - Infections [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-contre-les-HPV-et-cancers>
3. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence Avis 19 février 2020 : GARDASIL 9, suspension injectable [Internet]. 2020 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17461_GARDASIL9_PIC_REEV_AvisDef_CT17461&17456.pdf
4. Shope RE, Hurst EW. INFECTIOUS PAPILLOMATOSIS OF RABBITS. J Exp Med. 31 oct 1933;58(5):607-24.
5. Launay O. Prix Nobel de Médecine 2008 (Harald zur Hausen) : Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. médecine/sciences. 1 nov 2008;24(11):981-2.
6. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 20 juin 2004;324(1):17-27.
7. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. Virology. 25 mai 2010;401(1):70-9.
8. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). Rev Francoph Lab. oct 2008;2008(405):23-5.
9. Papillomavirus humain (PVH) et cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer)
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 6 févr 2003;348(6):518-27.
11. Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains (HPV) – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/aspects-virologiques-et-carcinologiques-des-papillomavirus-humains-hpv/>
12. Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J. 16 sept 2002;21(18):4754-62.
13. UCLOUVAIN FDP Virologie [Internet]. Initiation à la virologie. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/papillomavirus>
14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet Lond Engl. 15 avr 2006;367(9518):1247-55.
15. Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, Delvenne PO, Bogers JPJ. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. Virol J. 20 janv 2010;7(1):11.
16. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus | Joseph Monsonego | download [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://fr1lib.org/book/811388/68cebf?id=811388&secret=68cebf>

17. Ancelle-Park R, Autran B. COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE. :85.
18. État des lieux en France du cancer du col de l'utérus et de son dépistage | SpringerLink [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-72066-6_15
19. Mougin C, Bernard B, Lab M. [Biology of papillomavirus infections. I. General characteristics]. *Ann Biol Clin (Paris)*. déc 1997;55(6):555-63.
20. Münger K, Werness BA, Dyson N, Phelps WC, Harlow E, Howley PM. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J*. 20 déc 1989;8(13):4099-105.
21. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol*. oct 2012;10(10):681-92.
22. Prévention des maladies dues aux papillomavirus humains par la vaccination [Internet]. Planet-Vie. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/prevention-des-maladies-dues-aux-papillomavirus-humains-par-la-vaccination>
23. Mougin C, Humbey O, Gay C, Riethmuller D. Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2000;29(1):13-20.
24. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. mars 2018;33(3):263-74.
25. Infections à papillomavirus [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus>
26. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women | NEJM [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa053284>
27. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 14 mars 2010;2010:e326369.
28. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 21 août 2006;24:S52-61.
29. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2003;157(3):218-26.
30. Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 févr 2002;30(2):139-46.
31. Bocquet H, Bagot M. Lésions tumorales bénignes associées aux papillomavirus humains. *EMC - Dermatol-Cosmétologie*. mai 2004;1(2):97-112.
32. Masson E. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/174256/histoire-naturelle-des-lesions-precurseurs-du-canc>
33. Dermato-Info. les condylomes [Internet]. *dermato-info.fr*. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/les-condylomes>
34. Walker F, Borne H, Darai E. HPV et lésions cervicales, vaginales et vulvaires. 9 nov 2021;
35. RESERVES IUTD. Orphanet: Papillomatose respiratoire récurrente [Internet]. [cité 19

- nov 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=60032
36. Comprendre le cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/comprendre-cancer-col-uterus>
37. IARC. Cervix Cancer Screening [Internet]. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>
38. Monsonégo J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 mars 2006;34(3):189-201.
39. Bergeron C. HVP et cancer : classification des lésions. *Rev Francoph Lab.* 1 oct 2008;2008(405):43-50.
40. Lee S. Symptômes du cancer du col de l'utérus [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/signs-and-symptoms>
41. Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infection-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-le-depistage
42. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans>
43. Prévention du cancer du col de l'utérus : nouvelles données [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/Prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus-nouvelles-donnees>
44. Les symptômes du cancer du col de l'utérus - VIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-col-uterus/symptomes.html>
45. Cancer du vagin - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/cancers-gyn%C3%A9cologiques/cancer-du-vagin>
46. Cancer de la vulve - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/cancers-gyn%C3%A9cologiques/cancer-de-la-vulve>
47. Carcinome épidermoïde du canal anal (prise en charge) - CNPHGE [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/carcinome-epidermoide-du-canal-anal/>
48. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol.* oct 2009;62(10):870-8.
49. Agharbi FZ. Epidermodysplasie verruciforme: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J.* 29 mai 2018;30:78.
50. Njoumi N, Tarchouli M, Ratbi MB, Elochi MR, Yamoul R, Hachi H, et al. La tumeur de Buschke-Lowenstein anorectale: à propos de 16 cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J.* 8 déc 2013;16:131.
51. HPV: la maladie et le vaccin [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur:

<https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/hpv>

52. Quels sont les bénéfices de la vaccination ? [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/quels-sont-les-benefices-de-la-vaccination>

53. Masson E. Histoire et principes de la vaccination [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1272643/histoire-et-principes-de-la-vaccination>

54. Vaccins et vaccinations · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>

55. Masson E. Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/132994/vaccination-prophylactique-et-therapeutique-contre>

56. Coursaget P, Touzé A. Immunité anti-HPV et vaccination. Rev Francoph Lab. 2008;405(2008):67-72.

57. Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. J Gen Virol. août 1994;75 (Pt 8):2075-9.

58. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>

59. CERVARIX - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/CERVARIX>

60. Papillomavirus : pourquoi sommes-nous si [Internet]. VIDAL. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26688-papillomavirus-pourquoi-sommes-nous-si-mauvais-alors-que-la-vaccination-est-vraiment-indispensable.html>

61. GARDASIL 9 : nouveau vaccin nonavalent contre les infections à papillomavirus humain [Internet]. VIDAL. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22847-gardasil-9-nouveau-vaccin-nonavalent-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain.html>

62. Infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>

63. Composition des vaccins [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins#section3?gclid=CjwKCAjw_b3cBRByEiwAdG8Wqu8FQUwhdp0Alp3kdIf9iJPpwm8TcPBqR1jpNA76KLGw-mrXuANJPxoCFQ0QAvD_BwE

64. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>

65. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Plan de gestion des risques (PGR) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/plan-de->

66. GARDASIL [Internet]. VIDAL. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gardasil-30455.html>
67. CERVARIX 20 µg/20 µg susp inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cervarix-20-g-20-g-susp-inj-en-seringue-preremplie-82527.html>
68. Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) : la France est très en retard – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-hpv-la-france-est-tres-en-retard/>
69. Karafillakis E, Simas C, Jarrett C, Verger P, Peretti-Watel P, Dib F, et al. HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. *Hum Vaccines Immunother.* 3 août 2019;15(7-8):1615-27.
70. Histoire d'une polémique : vaccination anti HPV et maladies auto-immunes [Internet]. [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Maladies-auto-immunes>
71. Les vaccins anti-HPV restent recommandés [Internet]. [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/11/25/21553-vaccins-anti-hpv-restent-recommandes>
72. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2015-vaccins-anti-hpv-maladies-auto-immunes>
73. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine.* 24 août 2017;35(36):4761-8.
74. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS. 2017 [Internet]. [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf>
75. VPH : vaccin contre les virus du papillome humain - Vaccins - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/vph-vaccin-contre-les-virus-du-papillome-humain/>
76. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccines Immunother.* 15 juill 2015;12(1):20-9.
77. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA.* 15 août 2007;298(7):743-53.
78. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *The Lancet.* 18 juin 2011;377(9783):2085-92.
79. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 4 mars 2014;348:g1458.

80. Kash N, Lee MA, Kollipara R, Downing C, Guidry J, Tying SK. Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. *J Clin Med*. avr 2015;4(4):614-33.
81. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. janv 2012;13(1):89-99.
82. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 28 oct 2014;111(9):1824-30.
83. 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.
84. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 27 oct 2011;365(17):1576-85.
85. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *The Lancet*. 19 mai 2007;369(9574):1693-702.
86. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol*. 20 janv 2018;36(3):262-7.
87. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males | NEJM [Internet]. [cité 2 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0909537#t=articleResults>
88. Association of Varying Number of Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine With Incidence of Condyloma | Adolescent Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 2 janv 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1829685>
89. 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(1):38.
90. HCSP. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 févr [cité 2 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>
91. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2016;63(4):519-27.
92. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, Parent Du Chatelet I, et al. Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination on Prevalence of Vaccine Genotypes in Young Sexually Active Women in France. *J Infect Dis*. 1 mars 2017;215(5):757-63.
93. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 10 août 2019;394(10197):497-509.
94. 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*. 4 déc 2021;398(10316):2084-92.

95. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 23 avr 2018;217(10):1590-600.

96. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, Meijer CJLM, Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ*. 12 mai 2015;350:h2016.

97. SPF. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Mars 2007 [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/modelisation-medico-economique-de-l-impact-de-l-organisation-du-depistage-du-cancer-du-col-uterin-et-de-l-introduction-de-la-vaccination-contre-les>

98. Un avenir où le cancer du col de l'utérus n'existerait plus : pour la première fois, le monde s'engage à éliminer un cancer [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-11-2020-a-cervical-cancer-free-future-first-ever-global-commitment-to-eliminate-a-cancer>

99. Au Royaume-Uni, la fréquence des cancers du col de l'utérus a chuté de 87 % grâce à la vaccination anti-HPV. *Le Monde.fr* [Internet]. 9 nov 2021 [cité 22 janv 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2021/11/09/au-royaume-uni-la-frequence-des-cancers-du-col-a-chute-de-87-grace-a-la-vaccination-anti-hpv_6101459_1650684.html

100. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet*. 22 févr 2020;395(10224):591-603.

101. Avis du CSHPF 09.03.07.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/pageaccueilvaccins/vaccins-anti-hpv/Avis%20du%20CSHPF%2009.03.07.pdf>

102. HCSP. Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>

103. HCSP. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 sept [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

104. Infections à papillomavirus humain (HPV) [Internet]. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-papillomavirus-humain-HPV>

105. Le calendrier des vaccinations - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

106. Maillochon F. Premières relations sexuelles et prises de risque : L'éclairage des enquêtes statistiques réalisées en France. In 2012.

107. Extrait de l'avis de la CT du 19 février 2020 [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17461_GARDASIL9_PIC_REEV_AvisDef_CT17461&17456.pdf
108. Lors de la Journée d'action, les dirigeants de la planète appellent à l'élimination du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-11-2021-global-leaders-call-for-cervical-cancer-elimination-on-day-of-action>
109. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
110. Health AGD of. National Immunisation Program Schedule [Internet]. Australian Government Department of Health. Australian Government Department of Health; 2017 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/when-to-get-vaccinated/national-immunisation-program-schedule>
111. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 23 déc 2011;60(50):1705-8.
112. Canada PHA of. Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule [Internet]. 2016 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html>
113. Vaccin contre le Papilloma virus : De l'AMM au pragmatisme [Internet]. FMC-HGE. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/vaccin-contre-le-papilloma-virus-de-lamm-au-pragmatisme/>
114. Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention>
115. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_3.html
116. SPF. Bulletin de santé publique vaccination. Mai 2021. [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-mai-2021>
117. Papillomavirus : la vaccination recommandée pour tous les garçons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-recommandee-pour-tous-les-garcons
118. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. nov 2006;118(5):2135-45.
119. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. J Infect Dis. 1 août 2011;204(3):372-6.
120. Majed L, Bresse X, El Mouaddin N, Schmidt A, Daniels VJ, Pavelyev A, et al. Public

health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France. *Vaccine*. 8 janv 2021;39(2):438-46.

121. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. janv 2019;4(1):e19-27.

122. Lehtinen M, Paavonen J. Impact of human papillomavirus vaccination depends on effective vaccination strategy. *Int J Cancer*. 15 sept 2009;125(6):1490-1.

123. Vaccination contre les HPV : enquête de perception auprès des médecins généralistes et des parents - Actualités [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Vaccination-contre-les-HPV-enquete-de-perception-aupres-des-medecins-generalistes-et-des-parents>

124. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 13 sept 2016;12:295-301.

125. Gertig DM, Brotherton JML, Saville M, Gertig DM, Brotherton JML, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. *Sex Health*. 18 mai 2011;8(2):171-8.

126. Cecolin® [Internet]. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2021 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/content/cecolin%C2%AE>

127. Yang A, Farmer E, Wu TC, Hung CF. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *J Biomed Sci*. 4 nov 2016;23(1):75.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Elisa Barbey |

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21500198

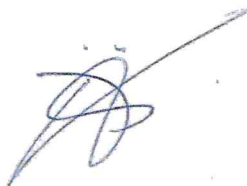
N° Thèse : 1

Nom et Prénom : BARBEY Elisa

Sujet : Infections à papillomavirus humains (HPV) : efficacité, enjeux et intérêts de
la recommandation vaccinale chez les garçons

Tours, le : 17/03/23

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant BARBEY Elisa

N° 1

TITRE DE LA THÈSE

Infections à papillomavirus humains (HPV): efficacité, enjeux et intérêts de la recommandation vaccinale chez les garçons.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'infection aux papillomavirus humains (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Initialement réservée aux jeunes filles depuis 2007 en France, la vaccination anti-HPV est désormais recommandée à tous les garçons de 11 à 14 ans depuis le 1er janvier 2023.

Au-delà de la protection conférée aux garçons vaccinés, la vaccination anti-HPV universelle permettrait aussi de freiner la transmission du papillomavirus au sein de la population générale, de mieux protéger les filles et les femmes non vaccinées, et enfin de mieux protéger les garçons et les hommes quelle que soit leur orientation sexuelle.

Par ailleurs, la couverture vaccinale en France est insuffisante et préoccupante d'un point de vue de santé publique.

Si la vaccination des filles reste prioritaire, la vaccination des garçons est un nouveau levier.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

..... Vaccination - Santé Publique - Infections Sexuellement Transmissibles (IST) - Virologie

JURY

PRÉSIDENT : Denys BRAND, enseignant-chercheur, Université de Tours

MEMBRES :

Isabelle DIMIER POISSON, enseignant-chercheur, Université de Tours

Christiane ROMANO, pharmacien d'officine, Pharmacie Gaurel 40120 Roquefort

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE.....6 janvier 2023 à Tours