



**Conseil
Supérieur de la Santé**

**VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS
CAUSÉES PAR LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN**

**JUILLET 2017
CSS N° 9181**



.be



**Conseil
Supérieur de la Santé**

VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS CAUSÉES PAR LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

**JUILLET 2017
CSS N° 9181**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of human papillomavirus infections of children and adolescents.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on vaccination against human papillomavirus.



DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veillez citer cette publication de la façon suivante:

Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre les infections
causées par le papillomavirus humain. Bruxelles: CSS; 2017.
Avis n° 9181.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir
de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9181

Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides RECOMMENDATIONS on the PREVENTION of HUMAN PAPILOMAVIRUS infections of CHILDREN and ADOLESCENTS.

This report aims at providing PUBLIC AUTHORITIES with specific recommendations on VACCINATION against HUMAN PAPILOMAVIRUS.

Version validée par le Collège de
Juillet 2017¹

I INTRODUCTION ET QUESTION

En 1976 déjà, on présumait l'existence d'un lien entre le cancer du col de l'utérus et une infection antérieure du col utérin (Zur Hausen, 1976). Cette hypothèse a été étayée en 1983 lorsque Dürst et ses collaborateurs ont découvert, dans environ la moitié des cas des biopsies de carcinomes cervicaux, la présence d'un génotype de papillomavirus humain (HPV) (Dürst et al., 1983). Durant les années suivantes, les indices d'un lien causal entre les infections à HPV et le carcinome cervical sont devenus de plus en plus évidents. Nous savons maintenant que le HPV peut être détecté dans presque tous les cas (99,7%) de cancer du col de l'utérus (Walboomers et al., 1999 ; Bosch et al., 2002). L'infection génitale à HPV est l'une des maladies infectieuses sexuellement transmissibles les plus fréquentes : elle s'acquiert le plus souvent dès les premières relations sexuelles. Elle constitue une cause nécessaire mais pas suffisante pour le développement d'un cancer du col utérin. Ce n'est en effet que dans une faible minorité de cas qu'elle entraînera effectivement un cancer du col utérin (Helmerhorst & Meijer, 2002). En effet, seuls certains génotypes, à savoir les HPV dits à haut risque, provoquent le cancer du col ; la plupart des femmes se débarrassent de cette infection spontanément. On a pu montrer que le cancer est induit par une infection à HPV à haut risque qui persiste plus de 12 à 18 mois, ce qui est le cas chez 5 à 10% des femmes.

Le lien entre une infection persistante par HPV et d'autres types de cancers anogénitaux comme les cancers de la vulve, du vagin, du pénis et de l'anus et, plus récemment, certains cancers oro-pharyngés (D'Sousa et al., 2007), a pu être confirmé.

Le lien entre infection par HPV et verrues génitales est également démontré.

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

La vaccination contre les papillomavirus humains est recommandée, depuis 2007, par le CSS pour les jeunes filles de 10 à 13 ans, à titre de vaccination de base pour prévenir principalement le développement du cancer du col de l'utérus et également d'autres cancers provoqués par les HPV (CSS 8367).

L'évolution des connaissances concernant les infections à HPV ainsi que les celles sur les vaccins HPV nécessite une mise à jours de l'avis du CSS pour la vaccination contre les HPV.

II RECOMMANDATIONS

Le CSS préconise d'élargir la prévention vaccinale contre les infections à papillomavirus humain, au-delà de la prévention du cancer du col de l'utérus, à tous les autres cancers pour lesquels le HPV est impliqué, ainsi qu'à la prévention des verrues anogénitales en raison de leur morbidité.

Les vaccins bivalent (bHPV) et quadrivalent (qHPV) ont, chez les jeunes filles et les jeunes femmes « naïves », une efficacité de 90% pour les deux types HPV (16 et 18) qui représentent environ 74% des cas du cancer du col de l'utérus en Europe. Dans cette même population « naïve », le vaccin nonavalent (9HPV) a, de plus, une efficacité de 96% sur 5 types supplémentaires de HPV (31, 33,45, 52, 58) qu'il contient. Il pourrait ainsi offrir, aux sujets « naïfs », une protection contre les types HPV responsables d'environ 90% des cancers du col de l'utérus.

Chez les jeunes filles/jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans, indépendamment de leur statut HPV avant la vaccination (naïves et non-naïves), la protection contre les infections persistantes de six mois des HPV 16/18 et des lésions de type CIN2 et CIN3, était de 45 - 60%.

La prévention efficace des verrues génitales est réalisée seulement avec les vaccins qHPV et 9HPV.

Recommandations et schéma vaccinal

Vaccination généralisée des adolescents (filles et garçons) de 9 à 14 ans inclus

Une vaccination prophylactique généralisée chaque année d'une cohorte de jeunes filles et de jeunes garçons d'un âge compris entre 9 et 14 ans inclus est recommandée suivant un schéma en 2 doses de vaccin HPV adapté (0,6 mois). Afin de garantir une couverture vaccinale importante, cette vaccination est organisée, préférentiellement, dans le cadre des soins de santé à l'école, mais peut être réalisée par tout autre médecin-vaccinateur.

Vaccination de rattrapage des jeunes femmes et hommes de 15 à 26 ans inclus

La vaccination des adolescents et des adultes de 15 à 26 ans inclus qui n'ont pas bénéficié de la vaccination prophylactique généralisée, peut être proposée, sur base individuelle, par le médecin traitant suivant un schéma en trois doses (0,1 ou 2 et 6 mois).

L'efficacité de cette vaccination pourra être maximale chez les sujets qui ne sont pas encore sexuellement actifs. Chez les sujets sexuellement actifs, qui peuvent déjà avoir été infectés par l'un ou plusieurs HPV contenus dans le vaccin, la décision de vacciner doit aller de pair avec une information signalant que le vaccin ne peut garantir la protection que contre les types HPV vaccinaux non acquis.

Le risque d'infection et de lésions dysplasiques et cancéreuses étant particulièrement accru chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), ceux-ci devraient se voir proposer cette vaccination jusqu'à 26 ans inclus.

Vaccination des immuno-déprimés

Les patients transplantés et les patients vivant avec le VIH constituent un groupe à risque accru d'infection HPV persistante et de lésions dysplasiques et cancéreuses. Ils peuvent bénéficier d'une vaccination HPV selon un schéma en 3 doses à réaliser de préférence avec le vaccin 9HPV. En cas de transplantation, la dernière dose de vaccin HPV doit avoir été administrée deux semaines avant intervention.

Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les trois vaccins (bHPV, qHPV et 9HPV) sont des réactions au site d'injection (rapportées chez près de 80% des vaccinés dans les premiers jours suivant une vaccination) et des céphalées (rapportées chez 13 à 15% des vaccinés dans les 15 jours post vaccination).

Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère ou modérée et se résolvent spontanément.

Une revue systématique des effets indésirables a conclu que l'incidence chez les jeunes filles vaccinées de deux syndromes rares, le Syndrome Dououreux Régional Complexe (SDRC) et le Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale (STOP) ne diffèrait pas de l'incidence dans la population générale. (EMA)

Pour une description complète des effets indésirables, il faut se référer à la notice pour le public de l'AFMPS et aux données générales du CBIP concernant les vaccins Cervarix®, Gardasil® et Gardasil®9 :

<http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices>
http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm

L'administration du vaccin HPV pendant la grossesse n'est pas recommandée. Les femmes allaitantes peuvent recevoir le vaccin si nécessaire.

Perspectives

L'efficacité de la vaccination HPV pour la population dépend du degré de couverture vaccinale atteint.

Le dépistage systématique du (pré-) cancer du col de l'utérus reste nécessaire tant pour les femmes vaccinées que pour les non-vaccinées. Cependant les recommandations spécifiques pour ce dépistage seront adaptées en fonction de l'évolution de la vaccination dans la population.

III TABLE DES MATIERES

| | | |
|-------|--|----|
| I | Introduction et question | 1 |
| II | recommandations | 3 |
| III | TABLE DeS MATIERES | 5 |
| IV | Methodologie..... | 8 |
| V | Elaboration et argumentation | 8 |
| 1 | <i>Le papillomavirus humain (HPV)</i> | 9 |
| 1.1 | Prévalence | 10 |
| 1.1.1 | Chez les femmes | 10 |
| 1.1.2 | Chez les hommes..... | 12 |
| 1.1.3 | Chez les patients immunodéprimés | 12 |
| 1.2 | Symptômes et physiopathologie | 13 |
| 1.2.1 | Physiopathologie | 13 |
| 1.2.2 | Symptômes cliniques..... | 14 |
| | Cancer du col de l'utérus..... | 14 |
| | Autres tumeurs anogénitales | 16 |
| | Tumeurs localisées en d'autres sites..... | 17 |
| | Papillomatose respiratoire récurrente (PRR) | 17 |
| | Verrues anogénitales (condylomata acuminata) | 17 |
| 1.3 | Epidémiologie par groupe cible | 17 |
| 1.3.1 | Chez les femmes..... | 17 |
| | Au niveau mondial | 17 |
| | En Belgique..... | 18 |
| 1.3.2 | Chez les hommes..... | 19 |
| 1.3.3 | HSH | 19 |
| 1.3.4 | Hommes et femmes coinfectés par le VIH | 20 |
| 1.4 | Apparition de manifestation Clinique d'infections HPV | 20 |
| 1.4.1 | Au niveau Mondial | 20 |
| | Verrues anogénitales | 20 |
| | Cancers..... | 20 |
| | Cancer du col..... | 21 |
| | Chez les femmes VIH-positives | 21 |
| | Les autres cancers anogénitaux (vagin, vulve, anus, pénis) | 22 |
| | Cancer de l'oropharynx..... | 22 |
| | Cancer anal et HSH | 22 |
| 1.4.2 | Au niveau belge | 22 |
| | Cancer du col..... | 22 |
| | Chez les femmes vivant avec le VIH | 23 |
| | Autres cancers anogénitaux (vagin, vulve, anus, pénis)..... | 23 |
| | Cancer de l'oropharynx..... | 24 |
| 1.5 | Mode de contamination et transmission | 24 |
| 1.5.1 | Affections cutanées | 24 |
| 1.5.2 | Affections anogénitales, oropharyngiennes et oculaires | 24 |
| 1.5.3 | Autres localisations | 26 |
| 1.6 | Temps d'incubation | 26 |
| 1.7 | Comportement sexuel des jeunes en Belgique | 26 |
| 1.8 | Le poids des infections à HPV chez les hommes et chez les femmes | 26 |
| 2 | <i>Les vaccins</i> | 27 |
| 2.1 | Types..... | 27 |
| 2.2 | Efficacité | 29 |
| i. | Critères d'évaluation cliniques | 29 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| ii. | Critères d'évaluation immunologiques | 30 |
| iii. | Critères d'évaluation virologiques | 30 |
| 2.2.1 | Efficacité prophylactique des vaccins bivalent, quadrivalent contre les HPV vaccinaux chez les femmes de 16 à 25 ans et durée de protection | 31 |
| 2.2.2 | Efficacité prophylactique des vaccins bHPV et qHPV contre les HPV vaccinaux chez les adolescentes..... | 34 |
| 2.2.3 | Efficacité prophylactique des vaccins bHPV et qHPV contre les HPV vaccinaux chez les femmes de 24 à 45 ans..... | 34 |
| 2.2.4 | Efficacité contre les HPV non vaccinaux chez la femme | 34 |
| 2.2.5 | Efficacité du vaccin 9HPV chez les adolescentes et les jeunes femmes | 35 |
| 2.2.6 | Efficacité prophylactique des vaccins (bHPV,qHPV et 9HPV) chez les hommes 16-26 ans..... | 35 |
| 2.2.7 | Efficacité chez des patients présentant une infection HPV actuelle ou antérieure | 37 |
| | Vaccination chez les patients présentant des dysplasies cervicales ou anales..... | 37 |
| | Vaccination chez les femmes présentant les signes sérologiques d'une infection antérieure mais ADN négatif au moment de la vaccination | 37 |
| 2.2.8 | Vaccination chez les patients immunodéprimés : les transplantés et les personnes vivant avec le VIH | 38 |
| 2.2.9 | Immunogénicité des schémas vaccinaux en 2 doses à six mois d'intervalle | 39 |
| 2.3 | Historique et impact des programmes de vaccination | 39 |
| 2.4 | Effets indésirables et données belges du programme de surveillance | 40 |
| 2.5 | Contre-indications et précautions particulières | 41 |
| 2.6 | Mode d'administration et dosage | 41 |
| 2.7 | Compatibilité avec d'autres vaccinations | 42 |
| 2.8 | Facteurs co déterminants du succès d'une politique de vaccination HPV | 43 |
| 3 | <i>Elargissement des indications vaccinales HPV</i> | 43 |
| 3.1 | Vaccination prophylactique généralisée des adolescents de 9 à 14 ans inclus | 44 |
| 3.1.1 | <i>Vaccination généralisée des jeunes filles</i> | 44 |
| 3.1.2 | <i>Vaccination généralisée des jeunes garçons</i> | 44 |
| 3.2 | Vaccination de rattrapage des jeunes femmes et hommes de 15 à 26 ans inclus | 45 |
| 3.3 | Vaccination des immunodéprimés | 45 |
| 3.3.1 | <i>Patients transplantés</i> | 45 |
| 3.3.2 | <i>Patients vivant avec le VIH</i> | 46 |
| 3.4 | Vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes | 46 |
| VI | RÉFÉRENCES | 47 |
| VII | Composition du groupe de travail | 63 |
| VIII | Annexes | 65 |

Mots clés et MeSH *descriptor terms*²

| MeSH terms* | Keywords | Sleutelwoorden | Mots clés | Schlüsselwörter |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|
| Human Papilloma Virus | Human Papilloma Virus | Humaan papillomavirus | Papillomavirus humain | humanes Papillomavirus |
| Vaccination | Vaccination | Vaccinatie | Vaccination | Impfung |
| Children | Children | Kinderen | Enfants | Kinder |
| Adolescents | Adolescents | Adolescenten | adolescents | Jugendliche |
| cervical cancer | | Baarmoederhalskanker | Cancer du col de l'utérus | Gebärmutterhalskrebs |
| | | | | |

MeSH (*Medical Subject Headings*) is the NLM (*National Library of Medicine*) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

IV METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et, le cas échéant, le président du domaine Vaccination et/ou du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en gynécologie, maladie infectieuse, épidémiologie et vaccinologie étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts, et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le groupe de travail permanent en charge du domaine vaccination, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

V ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

| | |
|--------|---|
| Ac | Anticorps |
| 9HPV | vaccin nonavalent (Gardasil® 9) |
| AIS | adénocarcinome <i>in situ</i> |
| AORRP | <i>adult onset</i> papillomatose respiratoire récurrente |
| bHPV | vaccin bivalent (Cervarix®) |
| CIN | néoplasie intra-épithéliale cervicale |
| CIN1 | néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 |
| CIN2 | néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 |
| CIN3 | néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 |
| CIN1+ | néoplasie intra-épithéliale cervicale à partir du grade 1 |
| CIN2+ | néoplasie intra-épithéliale cervicale à partir du grade 2 |
| CIN3+ | néoplasie intra-épithéliale cervicale à partir du grade 3 |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| FDA | <i>Food and Drugs Agency</i> |
| HSH | hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes |
| GMT | <i>Geometric Mean Titre</i> (Titre Géométrique Moyen) |
| HPV | papillomavirus humain |
| HR-HPV | papillomavirus humain à haut risque |
| HSIL | néoplasie intra-épithéliale squameuse de haut grade |
| IARC | <i>International Agency for Research in Cancer</i> |
| JORRP | <i>juvenile onset</i> papillomatose respiratoire récurrente |
| LR-HPV | papillomavirus humain à faible risque |
| LSIL | néoplasie intra-épithéliale squameuse de faible grade |
| PCR | <i>polymerase chain reaction</i> |
| PRR | papillomatose respiratoire récurrente |

| | |
|------|---|
| qHPV | vaccin quadrivalent (Gardasil®) |
| SD | <i>standard deviation</i> |
| SDRC | Syndrome Dououreux Régional Complexe |
| STOP | Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale |
| VaIN | néoplasie intra-épithéliale vaginale |
| VIH | virus de l'immunodéficience humaine |
| VIN | néoplasie intra-épithéliale vulvaire |
| VLP | <i>virus-like particle</i> |

1 Le papillomavirus humain (HPV)

Bien que les papillomavirus se retrouvent chez de nombreux vertébrés, ils sont très spécifiques de l'espèce. Tous les papillomavirus ont, quel que soit leur hôte, une même structure physique et une même organisation génomique. Le virion est constitué d'une double hélice d'ADN encapsulée. La capside de HPV se compose de deux molécules protéiques différentes appelées protéines « tardives » (*late proteins*), désignées par L1 et L2. Le génome du virus code également pour des protéines « précoces » (*early proteins*), désignées par E1, E2 et E4 à E7. Les mentions "tardives" et "précoces" font référence au moment où, durant le cycle de réplication du virus, ces protéines sont fabriquées (Muñoz et al., 2006).

Les virus sont classés selon leur génotype et sont numérotés selon l'ordre chronologique dans lequel ils ont été découverts (Sheurer et al, 2005; Stanley et al., 2006a ; de Villiers et al., 2004); deux génotypes d'HPV sont différents si plus de 10% de leur génome diffère.

Les papillomavirus humains sont aussi classés en type cutané et type muqueux en fonction du site de prédilection de l'infection. Cette classification n'est toutefois pas totalement rigide car il est démontré que des virus de type cutané peuvent se retrouver dans le tractus génital (Hiller et al., 2004). Néanmoins, on peut affirmer que les génotypes 1, 2, 5 et 8 sont des types cutanés (non-génital) provoquant des verrues bénignes très fréquentes (Sheurer et al., 2005).

Parmi les plus de 150 types de HPV différents identifiés jusqu'à présent, plus de 40 sont susceptibles d'infecter les muqueuses de la région anogénitale et orale (Trottier et al., 2006). Sur base de leur association épidémiologique avec le cancer, les génotypes d'HPV génitaux sont répartis en types à haut risque (HR-HPV) et à faible risque (LR-HPV).

Types de HPV à haut risque et oncogénicité

De 1992 à 2009, le nombre de types de HPV à haut risque (HR-HPV) connus est passé de 9 à potentiellement 20 (Trottier et al., 2006). L'International Agency for Research on Cancer a classé les différents génotypes d'HPV selon des critères épidémiologiques et des études sur les mécanismes d'induction de carcinogénicité. Dans leur dernière mise à jour de 2014, 12 génotypes de HR-HPV sont classés dans le type 1A c'est-à-dire certainement oncogènes : il s'agit des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. Le type 68 est considéré comme probablement oncogène (type 2A). Les 7 autres types (26, 53, 66, 67, 70, 73 et 82) ont été retrouvés dans de rares cas de cancer et sont classés dans le type 2B comme « possiblement » oncogènes (Arbyn et al., 2014).

Types de HPV à faible risque (LR)

Les types à faible risque (LR-HPV) provoquent des verrues anogénitales (*condylomata acuminata*), des infections subcliniques persistantes et des anomalies épithéliales bénignes. Les types HPV6 et HPV11 sont responsables de plus de 90% des verrues génitales. Chez 94% des patients présentant des condylomes, on retrouve l'ADN du HPV6, celui du HPV11 est présent dans 8% des cas (Greer et al., 1995). Les deux types réunis sont responsables d'environ 10% des cas d'anomalies de faible grade de l'épithélium cervical². Les HPV 6 et 11 ne provoquent pas de cancer du col utérin mais peuvent, dans des cas exceptionnels, provoquer un cancer du larynx et des tumeurs de Buschke-Löwenstein de l'anus, de la vulve et du pénis (Cogliano et al., 2005). Ces types sont également responsables de pratiquement 100% des cas de papillomatose respiratoire récurrente (RRP) (Lacey et al., 2006). Voir plus loin sous 'symptômes cliniques – autres tumeurs malignes'.

Chez les patients coïnfectés par le VIH, les lésions de condylomes sont significativement plus fréquentes que dans la population générale, ainsi que le taux de récurrence post traitement.

1.1 Prévalence

1.1.1 Chez les femmes

La prévalence de l'infection par HPV et la distribution des différents génotypes d'HPV varient selon quatre paramètres différents : l'âge de la patiente, la région où elle vit, le type de lésion histologique présente lors de l'analyse faite pour déterminer le génotype, et selon que la patiente est co-infectée avec le virus VIH. La prévalence de l'infection par HPV à haut risque est plus importante en Afrique subsaharienne en comparaison des autres continents.

Selon toute logique, la prévalence d'HPV 16, 18 ou 45 augmente significativement et proportionnellement entre des femmes sans lésions cytologiques du col, celles avec des lésions de haut grade et celles avec un cancer invasif (Guan P et al., 2012).

Comme l'indique la figure 1, le HPV 16 est le type le plus fréquent dans le monde, responsable de plus de 60% des cancers du col de l'utérus. Le HPV 18 prend la deuxième place avec plus de 10%. Les types 16, 18, 45, 33 et 31 provoquent ensemble dans le monde 84% de tous les cas de cancer du col utérin. La contribution des autres types mentionnés dans la figure 1 est de 16% des cancers du col de l'utérus (Arbyn et al., 2014).

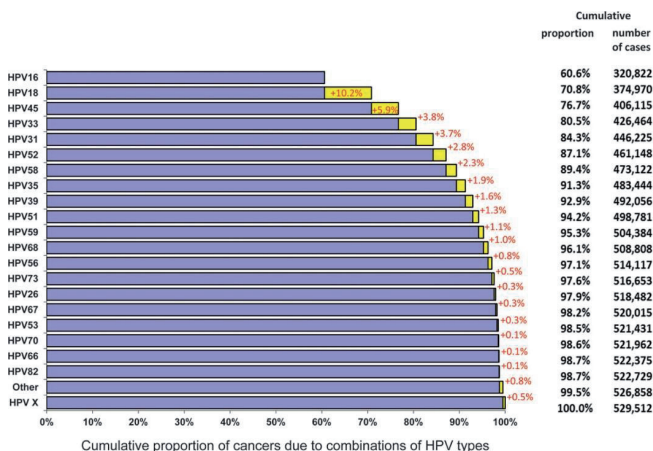


Figure 1 Cumulative proportion of cervical cancers in the world that are attributed to a ranked combination of 20 HPV types and the estimated number of cervical cancers in 2008 expected to be caused by these types. (Arbyn et al., 2014)

Cependant, la distribution des génotypes retrouvés dans les biopsies de cancer invasif varie selon les régions avec HPV 45 présent dans 11% des cas en Afrique et HPV 58 entre 10 et 14% des cas en Asie de l'Est (Guan et al. 2012) .

En Europe et en Amérique du Nord, les HPV 16 et 18 sont également les types les plus fréquents dans les lésions cancéreuses. En Europe, 58,7% sont attribués au HPV 16, pour seulement 16,1% au HPV 18.

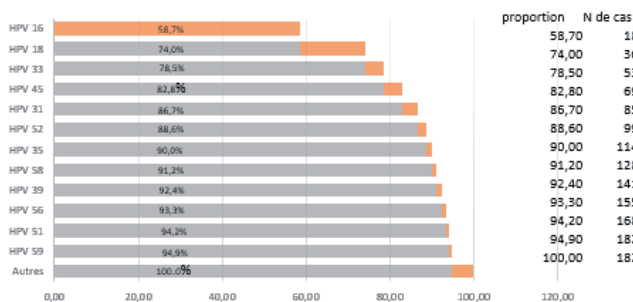


Figure 2 Contribution proportionnelle cumulative des 12 types de HPV au cancer du col de l'utérus chez les femmes de 15 ans ou plus en Europe. Basé sur "meta-analysis performed by IARC's Infections and Cancer Epidemiology Group up to November 2011, the ICO HPV Information Centre has updated data until June 2014" (Bruni et al., 2017).

Le HPV 16 et dans une moindre mesure le HPV 18 peuvent également provoquer un cancer en régions anogénitales (vulve, vagin, pénis, anus) ou orales (bouche et oropharynx) (IARC, 2007 ; Cogliano et al., 2005). Voir plus loin sous 'symptômes cliniques – autres tumeurs malignes'.

1.1.2 *Chez les hommes*

Chez les hommes, la prévalence des infections génitales à HPV ne varie pas en fonction de l'âge. (Giuliano et al, 2008)

Le registre du cancer aux Etats-Unis montre que 35% des cancers induits par HPV étaient diagnostiqués chez des hommes dans la période de 2006 à 2010 c'est-à-dire avant l'introduction du vaccin contre HPV; 63% de ces cancers ont été attribués à HPV 16 ou 18 (Markowitz et al., 2014). Le cancer le plus prévalent est celui de la sphère ORL (77% des cancers induits par HPV chez l'homme) suivi par le cancer de l'anus (15%) et du pénis (8%).

Chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) l'incidence du cancer anal est de 5/100,000 hommes par an (Machalek et al., 2012).

1.1.3 *Chez les patients immunodéprimés*

L'immunodépression cellulaire favorise l'infection par HPV et les lésions (pré)cancéreuses induites par HPV. Pour deux catégories de patients un plus haut risque de développer des pathologies liées à HPV a été démontré : les transplantés d'organes solides et les patients séropositifs pour le VIH. La littérature est beaucoup plus abondante pour les patients vivants avec le VIH.

Chez les patients transplantés, les cancers anogénitaux sont 20 à 100 fois plus fréquents que dans la population générale. Les condylomes, la kératose actinique et les cancers de la peau sont beaucoup plus fréquents (50 à 100 fois pour les cancers) et étendus, bien que le rôle de l'HPV dans l'induction des cancers cutanés reste débattu dans certains cas.

Chez les hommes et femmes coinfectés par le VIH, les prévalences de l'infection par HPV et des lésions dysplasiques ou cancéreuses invasives induites par HPV sont significativement plus élevées que dans la population générale: l'incidence du cancer du col est 6 à 10 fois plus fréquente, celle du cancer anal est 20 à 25 fois plus élevée chez les femmes ou les hommes hétérosexuels et 80 fois plus fréquente chez les HSH; les cancers oraux liés à HPV sont 2 fois plus fréquents et ceux de la vulve ou du vagin 6 fois plus élevés (Chaturvedi et al., 2009; Silverberg et al., 2012). Malgré l'apparition de trithérapies efficaces contre le VIH depuis bientôt 20 ans, ces incidences de cancers induits par VIH n'ont fait que s'accroître jusqu'en 2007 comme le montrent plusieurs études réalisées dans les pays développés . Chaque étape, depuis l'infection par HPV jusqu'à la carcinogénèse, est accentuée si l'infection par VIH n'est pas contrôlée : en effet il a été démontré que l'infection par HPV, les lésions dysplasiques et l'incidence des cancers induits par HPV sont significativement et indépendamment associés à une charge virale VIH croissante et à une immunité cellulaire déficiente (mesurée par un taux décroissant de lymphocytes CD4). La distribution des génotypes d'HPV chez les sujets VIH-positifs est également différente (voir chapitre sur l'épidémiologie).

1.2 Symptômes et physiopathologie

1.2.1 Physiopathologie

Le HPV infecte la cellule épithéliale basale par un processus complexe et lent. Le virion se fixe d'abord sur la membrane basale à laquelle il a accédé à la suite d'un microtraumatisme. La capsule virale subit alors une protéolyse partielle par la furine présente localement. La protéine virale L1 est alors mise à nu et sera reconnue par un kératinocyte basal en migration latérale. L'endocytose peut alors avoir lieu, suivie ou non de l'infection de la cellule-hôte. Ce processus pré-infectieux est lent (12 à 14h), et est inhibé par les anticorps bloquants, même à des taux très faibles (Schiller et al., 2010).

Le processus infectieux, impliquant le génome viral intact, et utilisant la machinerie cellulaire pour reproduire le génome et les protéines virales, peut alors se développer : le nombre de copies virales augmente au cours de l'ascension du kératinocyte vers la surface de l'épiderme, pour aboutir finalement à l'élimination de cellules différenciées mourantes très chargées en virus.

Le kératinocyte basal primitivement infecté va également se diviser latéralement à la surface de la membrane basale, donnant lieu à un clone de cellules basales ou parabasales semblables, qui donne lieu à la lésion initiale. Des sous-clones peuvent apparaître par repiquage et auto-inoculation.

Plusieurs types viraux peuvent infecter des clones différents de cellules d'une même région, ce qui est fréquemment le cas sur l'épithélium du col utérin et de la région anale. Ces infections multiples apparaissent et évoluent indépendamment les unes des autres (Callegari et al, 2014 ; Quint et al., 2012 ; Richel et al., 2014).

Dans une cellule basale, l'ADN viral circulaire libre (épisomique) peut se rompre, permettant l'intégration de tout ou partie de copies du génome viral dans l'ADN humain, à des endroits aléatoires. L'ADN viral intégré étant délété, il n'est plus infectieux. De l'ADN viral épisomique peut toutefois coexister avec de l'ADN intégré dans la même cellule. Par ailleurs, les cellules non différenciées des dysplasies sévères ne sont pas aptes à la réplication virale.

Le processus d'infection avec production importante d'antigènes de structure peut être accompagné ou suivi du phénomène de transformation de la cellule hôte par les protéines des gènes E6 et E7 principalement, que ceux-ci soient intégrés dans le génome cellulaire, ou même restés épisomiques. Une forte réponse immunitaire cellulaire localisée va de pair avec une régression de la lésion (Stanley, 2006b). Malgré l'absence de virémie, les infections génitales à HPV provoquent aussi la production d'anticorps sériques anti-HPV, généralement dirigés contre la protéine L1 à la surface externe du virus. En cas de primo-infection chez une femme, l'intervalle médian entre l'infection et la séroconversion est d'environ 8 mois (Ho et al., 2004; Carter et al., 1996). Le développement des anticorps connaît un pic au moment de la séroconversion, mais les titres restent souvent faibles. Ces anticorps naturels sont de bons marqueurs d'une infection passée ou encore active, mais ne sont pas tous neutralisants, et même à taux élevé, n'assurent pas une protection contre une réinfection (Mooij et al., 2014).

Les cellules infectées augmentent leur production de cytokines capables d'inhiber la réaction immunitaire : interleukines (17, 23) (Gosmann et al., 2014), et diminuent leur production de cytokines attirant les cellules lymphoïdes et myéloïdes (Tummers et al., 2014).

1.2.2 Symptômes cliniques

La plupart des infections HPV se déroulent de manière asymptomatique. En outre, la plupart des infections disparaissent également spontanément. On parle alors de clairance (*clearance*) du virus. Il n'existe pas de consensus sur la question de savoir si le virus a alors vraiment disparu du corps.

La vaccination vise en premier lieu la prévention des formes muqueuses d'infections HPV symptomatiques, à savoir les cancers du col utérin, d'autres sites de la région anogénitale et en d'autres endroits. La prévention des verrues anogénitales peut également être ciblée par la vaccination. La suite du texte se concentre dès lors sur ces présentations cliniques.

Cancer du col de l'utérus

Lorsque l'épithélium cervical est infecté par un HR-HPV, l'infection évolue dans la plupart des cas de manière asymptomatique et le virus devient indétectable après un certain temps. Les résultats d'une vingtaine d'études sur la clairance du virus divergent fortement. Le pourcentage de femmes infectées chez qui le HPV n'est plus décelable après un an variait selon l'étude de 37% jusqu'à 91% (Trottier et al., 2006). Si la clairance du virus ne se produit plus et qu'il est donc question d'une infection persistante, le développement du cancer du col de l'utérus peut se dérouler en trois stades: 1) infection, 2) progression de l'infection vers des lésions précancéreuses, et 3) invasion. L'évolution clinique possible d'une infection de l'épithélium cervical par HPV est schématisée à la figure 3.

En outre, le dépistage de routine, ne permet pas de déterminer au préalable si une infection HPV sera persistante ou non. La constatation se fait toujours ultérieurement. Il n'existe par ailleurs aucun consensus sur la définition d'une infection persistante. Cela dépend de l'intervalle entre deux consultations et varie très fort d'une étude à l'autre. La définition généralement utilisée dans les études cliniques parle d'une infection pour laquelle le même type d'ADN de HPV est encore décelable après 6 à 12 mois.

Si l'infection à HPV persiste, l'épithélium peut présenter des anomalies sous forme d'atypie et de dysplasie légère. Ces anomalies restent au départ limitées à maximum un tiers de l'épaisseur de l'épithélium. Régression spontanée et clairance finale du virus constituent la règle générale. Ce faible grade d'anomalies est désigné sous le nom de néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1).

Une CIN1 peut toutefois se développer ensuite et provoquer des anomalies graves de l'épithélium sous forme de dysplasie s'étendant à deux tiers ou à toute l'épaisseur de l'épithélium (respectivement CIN 2 et CIN3). En cas de CIN3 (autrefois dénommé carcinome in situ ou CIS), une instabilité génétique des cellules hôtes apparaît, entraînant une dégénérescence de celles-ci en cellules tumorales. Si les cellules nouvellement infectées mûrissent et se développent, le virus se multiplie et de nouvelles particules virales sont formées.

Une clairance spontanée se produit généralement (60% des cas) en cas de CIN1 et seul 1% évolue finalement vers un cancer. Dans le cadre d'un CIN2 et d'un CIN3, la proportion de lésions qui régressent spontanément est nettement plus faible (30-40%) et, en l'absence de traitement, plus de 12% aboutiront à un cancer (Ostor, 1993 ; Holowaty et al., 1999). Une CIN3 présente un risque plus élevé d'évoluer en carcinome cervical invasif. Dans ce cas, la barrière constituée par la membrane basale est franchie et le cancer s'étend au tissu conjonctif et peut métastaser.

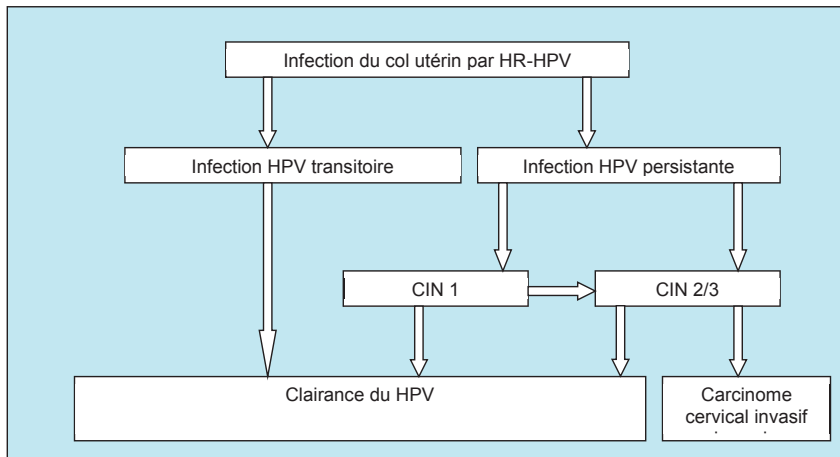


Figure 3 Evolution clinique possible d'une infection du col utérin par un papillomavirus humain à haut risque (HR-HPV). (CIN = néoplasie intra-épithéliale cervicale)(figure adaptée de Burgmeijer R et al., 2007)

Une classification a été développée pour le protocole de la cytologie cervicale. Elle est basée sur de nouvelles convictions concernant la survenue de lésions du col de l'utérus, à savoir LSIL (lésions intra-épithéliales squameuses de faible grade) et HSIL (lésions intra-épithéliales squameuses de haut grade), et cancer. La LSIL correspond à une CIN1 et la HSIL à une CIN2/3. Les types de HPV tant à haut risque qu'à faible risque provoquent des LSIL, tandis qu'à tous les autres stades on retrouve principalement des types de HPV à haut risque (Baseman & Koutsky, 2003).

Bien qu'une infection HR-HPV précède presque obligatoirement un carcinome cervical, une infection HR-HPV ne conduira pas nécessairement à un carcinome cervical. Une infection HPV ne provoquera un cancer du col de l'utérus ou ses précurseurs que chez 0,02-0,22% des femmes (Ostor, 1993). En cas d'infection à HPV 16 persistant durant 5 ans, une femme présente un risque absolu de 40% de voir se développer chez elle une anomalie CIN-3 (Khan MJ et al., 2005).

Les facteurs déterminant si une infection à HPV persiste et évolue vers des lésions cervicales et/ou un cancer font encore l'objet d'études. Un certain nombre de facteurs ont toutefois été associés dans des études épidémiologiques à un risque accru de cancer du col utérin, tels que l'âge avancé (Castle et al., 2005), fumer (Moscicki et al., 2006 ; International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer, 2006), l'usage prolongé de contraceptifs oraux (Smith et al., 2003 ; Baseman & Koutsky, 2003), la multiparité (Munoz, 2006), l'immunodéficience (dont VIH), la présence d'autres infections sexuellement transmissibles (dont *Chlamydia trachomatis*) (Moscicki et al., 2006) et certaines caractéristiques génétiques, ethniques et socio-économiques de l'hôte (Sheurer et al., 2005).

Outre les lésions cellulaires squameuses (CIN ou néoplasie intra-épithéliale cervicale), il existe également des lésions glandulaires (CGIN ou néoplasie glandulaire intra-épithéliale cervicale). L'adénocarcinome in situ (AIS) est considéré comme une lésion pré maligne de ces lésions glandulaires. L'AIS est également provoqué par le HPV 16 et HPV 18. Le problème réside actuellement dans la déficience du dépistage cytologique de l'AIS. La sensibilité de la cytologie pour le dépistage de ces lésions est plus basse que pour la CIN (<50%). Les lésions glandulaires font généralement l'objet d'une découverte accidentelle lorsqu'elles vont de pair avec une CIN.

Différents registres du cancer dans les pays où le taux de couverture du programme de dépistage national est élevé (par exemple en Angleterre et au Pays de Galles) montrent que l'incidence de l'AIS et de l'adénocarcinome invasif du col de l'utérus augmente progressivement et principalement dans la catégorie d'âge plus jeune. L'importance du risque de voir un AIS évoluer en adénocarcinome invasif n'est pas connue. (Zielinski et al., 2003; IARC 2005)

Autres tumeurs anogénitales

Bien que les infections à HPV soient principalement associées au cancer du col de l'utérus, il ne faut pas perdre de vue qu'elles peuvent également provoquer des tumeurs malignes à *d'autres sites de la région anogénitale*, tels que la vulve, le vagin, le pénis et l'anus (Stanley, 2006a).

Au cours de la dernière décennie, l'incidence des cancers anaux chez les hommes et les femmes a été en constante augmentation. Dans la plupart des cas, un HPV 16 ou 18 a pu être identifié.

Contrairement au cancer du col de l'utérus, tous les cancers du vagin et de la vulve ne peuvent être corrélés à une infection HPV. Cependant, la majorité des cancers vaginaux et des néoplasies intra-épithéliales de grade 3 sont positifs pour le HPV. C'est vrai dans la moitié des cas pour les cancers de la cellule squameuse vulvaire (Daling & Sherman, 1996). Par analogie avec les gradations CIN pour le cancer du col utérin, on parle, en cas de néoplasies intra-épithéliales vaginales et vulvaires, respectivement de VaIN et de VIN.

La '*International Agency for Research on Cancer*' (IARC) est d'avis que le lien causal entre les formes citées de cancer et le HPV 16 est avéré et que les preuves sont encore limitées en ce qui concerne la carcinogénicité du HPV 18 (IARC, 2014 ; Vilain, 2015).

Tumeurs localisées en d'autres sites

Une *review* de plus de 5.000 cas de cancer de la région « tête et cou » a permis, grâce à un test PCR, de démontrer la présence d'ADN de HPV dans 25,9% des cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx au niveau desquels les génotypes HPV 16 et HPV18 se retrouvent le plus souvent (Kreimer et al., 2005). L'IARC est d'avis que la carcinogénicité du HPV 16 est suffisamment démontrée en cas de carcinome dans la bouche et la cavité bucco-pharyngée. En ce qui concerne le lien entre le HPV et le cancer de l'œsophage, les données disponibles sont contradictoires et insuffisantes (Bucchi et al. 2016).

Papillomatose respiratoire récurrente (PRR)

La PRR est une maladie très sérieuse mais rare, caractérisée par des verrues ou papillomes récurrents au niveau des voies respiratoires supérieures, principalement du larynx. En fonction de l'âge auquel la maladie apparaît pour la première fois, on parle chez les jeunes enfants de *Juvenile Onset RRP (JORRP)* et chez les adultes de *Adult Onset RRP (AORRP)*. Dans les deux cas, la maladie doit être principalement attribuée à une infection par HPV 6 ou HPV 11 (Muñoz et al., 2006).

Verrues anogénitales (condylomata acuminata)

Les verrues anogénitales sont des tumeurs en forme de chou-fleur qui apparaissent dans la région génitale (pénis, scrotum, vulve, anus et périnée) tant chez l'homme que chez la femme. Elles se rencontrent moins souvent au niveau du col utérin et du vagin. Comme mentionné précédemment, les HPV 6 et HPV 11 sont principalement associés à l'apparition de verrues génitales. Les HR-HPV types 16 et 18 peuvent occasionnellement être trouvés dans les condylomes mais ils ont un rôle moins important dans l'étiologie des verrues génitales.

Leur évolution clinique peut être très variable : d'une régression spontanée, en passant par une présence immuable durant un temps plus ou moins long, à une croissance et une extension rapide des lésions (Steben & Garland, 2014). Chez les immunodéprimés, ces lésions sont souvent chroniques et difficiles à traiter : les récurrences sont fréquentes, même après thérapie. Dans 25 à 67 % des cas, elles surviennent dans les trois mois.

1.3 Epidémiologie par groupe cible

Présence d'infections HPV

1.3.1 *Chez les femmes*

Au niveau mondial

La grande majorité des femmes contractent une infection à HPV durant leur vie (life-time risk) (WHO, 2005). En 2006, le nombre de femmes chez qui de l'ADN de HPV a pu être décelé est estimé au niveau mondial à 291 millions (prévalence instantanée). La présence du HPV 16 ou HPV18 est décelée chez 105 millions (Burchell et al., 2006).

En 2010, une méta-analyse de 194 études a chiffré la prévalence mondiale de l'infection HPV asymptomatique chez des femmes avec une cytologie du col normale (tous génotypes HPV confondus) à 11.7%. D'importantes différences géographiques semblent exister. La prévalence la plus élevée se trouve en Afrique (24%). L'Amérique du Nord montre une prévalence de 4.7% comparé à 16% en Amérique Latine. En Europe, il existe aussi une grande disparité entre les pays de l'Est (21.4%) et ceux du nord, sud et de l'ouest (entre 8.8 et 10%). En Asie, la prévalence est de 9.4% (Bruni et al., 2010). Des études de prévalence des types de HR-HPV montrent la même image : 18% en Afrique subsaharienne, 10% en Amérique du Sud, 5% en Asie et 4% en Europe (Clifford et al., 2005b; Lowndes et al., 2005).

En examinant, dans la même méta-analyse, la prévalence spécifique par tranche d'âge des infections HPV, on remarque une courbe qui culmine (environ 22%) dans le groupe d'âge inférieur à 20 ans et diminue rapidement jusqu'à environ 10% dans la catégorie d'âge des 30-34 ans. La courbe reste ensuite constante pour enfin diminuer lentement jusqu'à environ 7% dans la catégorie d'âge des 50-54 ans et rester plane jusqu'à la catégorie d'âge des 60-64 ans incluse. Le groupe d'âge à partir de 65 ans présente à nouveau une augmentation marquée surtout en Amérique latine, excepté en Asie (Burchell et al., 2006). Il est suggéré que cette dernière augmentation puisse être attribuée à un effet de cohorte, une réactivation d'infections latentes en raison d'une diminution de l'immunité et/ou le fait de contracter de nouvelles infections par l'intermédiaire de nouveaux partenaires.

Une méta-analyse chez 1 millions de femmes sans lésions du col et provenant des cinq continents montre que les 5 génotypes les plus fréquents sont HPV 16 (3.2%), HPV 18 (1.4%), HPV 52 (0.9%), HPV 31 (0.8%) et HPV 58 (0.7%) mais avec des distributions géographiques très différentes, par exemple HPV 31 est plus prévalent en Europe et HPV 52 en Amérique du Nord, Afrique et Asie (Bruni et al., 2010).

En Belgique

L'étude SEHIB a permis d'estimer la prévalence des types HPV à haut risque parmi les femmes qui participent au dépistage du cancer du col en Belgique. Les sept types les plus fréquents sont : HPV 16 (3.5%), HPV 31 (2.2%), HPV 51 (1.7%), HPV 39 (1.2%), HPV 52 (1.2%), HPV 56 (1.2%), HPV 18 (0.9%). Parmi les femmes ayant des lésions cervicales cytologiques de haut grade, les types HPV 16 (58%) et HPV 18 (17%) sont les plus fréquents (Arbyn, Cancer Epidemiol, 2016).

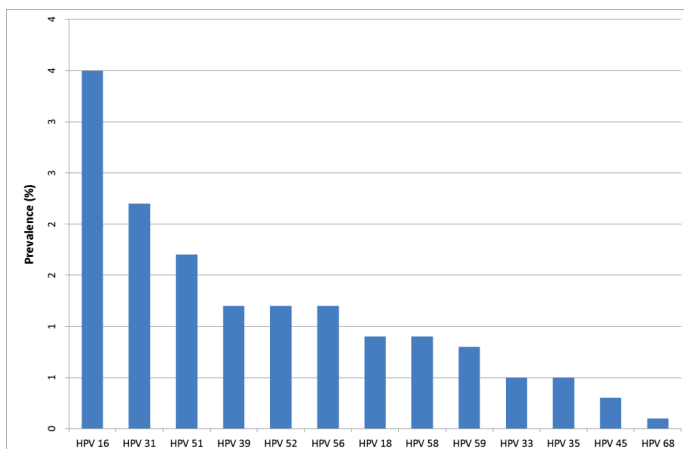


Figure 4: Age-standardised prevalence of high-risk HPV types among women participating in cervical cancer screening (Belgium, age 18-65 years, 2014, standardised according to the truncated 2012 female Belgian population, aged 25-64 years, as reference). Source: SEHIB study, Arbyn Cancer Epidemiol 2016

1.3.2 Chez les hommes

La prévalence de l'infection HPV chez l'homme est plus difficile à établir car les méthodes d'échantillonnage varient et sont moins bien validées que celles utilisées chez la femme. Des études à ce sujet montrent dès lors des chiffres divergents. Une revue de 13 études a mis en évidence des prévalences allant de 3,5% à 45% (tous types de HPV) et de 2,3% à 34,8% pour les types HR-HPV. Parmi les types de HR-HPV, le plus fréquemment rencontré est le HPV 16. La prévalence du portage génital ou périanal d'HPV chez 3400 hommes hétérosexuels âgés de 16 à 24 ans était de 21% pour tous les génotypes et de 9% pour HPV 6/11/16/18 à l'entrée d'une étude sur le vaccin quadrivalent (Vardas et al., 2011). La prévalence était la plus élevée en Afrique puis en Amérique du Nord et du Sud.

Les hommes présentent une incidence d'infection par HPV élevée et qui, contrairement aux femmes, ne diminue pas avec l'âge mais reste assez constante tout au long de la vie (Giuliano et al., 2011). Ce risque d'acquérir une nouvelle infection par HPV est corrélé de manière proportionnelle à l'activité sexuelle et au nombre de partenaires.

1.3.3 HSH

Une infection par HPV est plus souvent constatée chez les hommes homo- ou bisexuels que chez les hétérosexuels (Burchell et al., 2006; Dunne et al., 2006). Chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), une méta-analyse incluant 3246 patients non infectés par VIH a montré que la prévalence de l'infection anale par HPV était de 64% pour tous les génotypes et de 37% pour les hauts risques et ce, quel que soit l'âge des participants (HPV 16 ou 18 présents chez 18%); les facteurs de risque associés avec l'infection étaient des relations sexuelles anales et le nombre croissant de partenaires sexuels (Sahasrabudde et al., 2013; Machalek et al., 2012).

1.3.4 Hommes et femmes coinfectés par le VIH

Chez les hommes et femmes coinfectés par le VIH, les prévalences de l'infection par HPV sont significativement plus élevées que dans la population générale.

Chez plus de 900 femmes suivies pendant plusieurs années au centre de référence SIDA du CHU-St-pierre, la prévalence de l'infection par HPV à haut risque était de 43% (âge médian 38 ans), ce qui représente plus de trois fois la prévalence de 12% retrouvée chez des femmes belges du même âge mais non infectées par VIH ; l'incidence de l'infection par HPV oncogène était également très élevée dans cette population avec 13.7% femmes-années comparé à 5 dans la population générale (Konopnicki et al., 2013; De Vuyst et al., 2009).

Pour les HSH VIH-positifs, la méta-analyse de Machalek et al., a montré que 93% étaient coinfectés par HPV et 74% par des génotypes à haut risque (dont HPV 16 ou 18 présents chez 54%) (Machalek et al., 2012).

Les génotypes les plus fréquemment rencontrés chez les personnes VIH positives sont différents de ceux de la population générale. Aux USA, la couverture vaccinale offerte par les 2 vaccins bHPV et qHPV ne couvrirait que 56% des infections retrouvées chez des hommes ayant une dysplasie anale de haut grade alors que le vaccin nonavalent (HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58) offrirait une couverture de 89% à cette population.

En Belgique la distribution des génotypes d'HPV à haut risque chez les femmes VIH positives montrent que les vaccins bHPV et qHPV ne couvriraient au mieux que 30% de ces infections (HPV 52 chez 20% des patientes porteuses d'HPV HR, HPV 18 chez 13,6%, HPV 31/12/51 et 58 chez 12% chacun et HPV 16 chez 10%); en comparaison, le vaccin nonavalent apporterait une couverture estimée à 80% sur base de la distribution de ces génotypes (Konopnicki et al., 2016).

1.4 Apparition de manifestation Clinique d'infections HPV

1.4.1 Au niveau Mondial

Verrues anogénitales

Les types de virus HPV 6 et HPV 11 provoquent, selon les estimations, 450.000 cas de verrues génitales chaque année en Europe. Selon les indications, l'incidence des verrues génitales a augmenté durant les dernières décennies (Koshiol et al., 2004).

Cancers

Le lien entre infection HPV et cancer du col de l'utérus est bien établi. Dans presque 100% des cas, les 13 types de HPV à haut risque peuvent être détectés (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68). D'autres types de cancers anogénitaux ont montré également une présence de HPV. Les HPV à haut risque ont ainsi été retrouvés dans 88% des cancers de l'anus, 70% des cancers du vagin, 50% des cancers du pénis, et 43% des cancers vulvaires. De même, le HPV a été détecté dans certains cancers de la sphère ORL et notamment les cancers de l'oropharynx.

Ainsi, les HPV à haut risque ont été trouvés dans environ 50% des cancers de l'oropharynx dans les pays industrialisés. Ce pourcentage peut varier d'un pays à l'autre, il est plus important en Amérique du Nord et dans le nord de l'Europe que dans le sud de l'Europe. Dans les pays en voie de développement ce pourcentage est généralement plus faible allant de 0 à 30% (World Cancer report 2014, IARC).

Cancer du col

Selon les dernières estimations de l'IARC portant sur l'année 2012 (GLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr>), le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, notamment dans les pays à faible ressources de l'Afrique subsaharienne. On trouve ainsi les incidences les plus élevées en Afrique de l'Est et en Amérique du sud (Bolivie), les plus faibles en Asie de l'Ouest, en Australie/Nouvelle Zélande. On estime qu'en 2012 dans le monde environ 528 000 femmes ont été diagnostiquées d'un cancer du col de l'utérus. Ce cancer est aussi la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes dans le monde avec environ 266 000 décès en 2012. La mortalité imputable à ce cancer varie d'un facteur 18 entre les différentes régions du monde avec les taux de mortalité les plus bas en Asie de l'Ouest, en Europe de l'Ouest et en Australie / Nouvelle Zélande. Les plus élevés se situent en Mélanésie ainsi qu'en Afrique Centrale et de l'Est. Dans l'Union européenne (27 états membres), le nombre annuel de nouveaux diagnostics de cancer du col utérin est estimé en 2012 à 33 500 et le nombre de femmes décédées des suites de ce type de cancer à 13 000. Pour tout le continent européen, ces chiffres sont estimés respectivement à 58.000 et à 24.500 (EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>). Les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés se situent dans les pays de l'Europe de l'Est et dans certains pays des Balkans. Pour l'Union Européenne, Europe, le cancer du col est le 7^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes et la 9^{ème} cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes. Partant de la supposition de l'absence de toute intervention (par exemple sous forme de vaccination) et gardant un niveau de risque constant de développer la maladie, on s'attend, suite simplement aux changements démographiques prédits, à ce que le nombre de nouveaux diagnostics du cancer du col de l'utérus ait augmenté de 43% au niveau mondial en 2035 par rapport à 2012 (de 528 000 à 756 000) (GLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr>).

Chez les femmes VIH-positives

Chez les femmes VIH positives, les lésions dysplasiques cervicales sont plus fréquentes avec une prévalence d'anomalies cytologiques de 38% comparée à 16% dans la population générale américaine (âge médian 35 ans) et des incidences estimées à 20% après 30 mois (versus à 5% chez les femmes VIH-négatives, âge médian 35 ans) pour toutes anomalies cytologiques et à 22% après 48 mois (versus 5%) pour les lésions cytologiques de haut grade chez des jeunes filles de 16 ans (Massad et al., 1999; Ellerbrock et al., 2000). De plus, le taux de récurrence post-traitement est significativement plus élevé chez les femmes séropositives avec 67% des femmes VIH-positives ayant un frottis de contrôle post conisation montrant une cytologie anormale comparé à 34% chez les femmes VIH-séronégatives (Gilles et al., 2005).

Les autres cancers anogénitaux (vagin, vulve, anus, pénis)

Les autres cancers anogénitaux pour lesquels le HPV pourrait être impliqué sont beaucoup moins fréquents. Ainsi, par exemple, selon les estimations, environ 2000 cas de carcinome vulvaire se produisent chaque année en Europe et 30.000 lésions vulvaires (vulvar intra-epithelial neoplasma, VIN3) et vaginales (vaginal intra-epithelial neoplasma, ValN3) pré-malignes. L'incidence des carcinomes vulvaires chez les femmes jeunes progresse. Le carcinome vulvaire verruqueux de la cellule basale est, dans 80-90% des cas, positif pour le HPV 16 (Tavassoli & Devilee, 2003).

Cancer de l'oropharynx

Les cancers de l'oropharynx sont généralement repris dans différents groupes de cancers de la sphère ORL et les statistiques internationales disponibles ne permettent pas de les individualiser. Ainsi les cancers de l'oropharynx sont repris par l'IARC dans le groupe des cancers du pharynx, de la lèvre et de la cavité buccale. L'IARC a estimé qu'au niveau mondial en 2012 il y a eu 529 400 nouveaux diagnostics de ces différents types de cancer (375 000 chez les hommes et 154 400 chez les femmes) et 292 100 décès (211 200 hommes et 80 900 femmes). Dans l'Union européenne (27 états membres), le nombre de nouveaux diagnostics a été estimé à 73 014 (53 369 chez les hommes et 19 645 chez les femmes), et 28 171 décès (21 475 hommes et 6 696 femmes) (EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>). Les cancers de l'oropharynx représenteraient environ 35% de ces cancers.

Cancer anal et HSH

La prévalence et l'incidence des lésions dysplasiques ou cancéreuses de l'anus induites par HPV sont plus fréquentes chez les HSH que chez les hommes hétérosexuels ou les femmes. En cas de coinfection par VIH, ces taux sont encore plus importants. Dans la méta-analyse de Machalek et al., la prévalence des lésions dysplasiques anales de haut grade à la biopsie est de 15% sans coinfection avec VIH et de 24% en cas de coinfection. L'incidence du cancer anal passe de 5 à 78/100 000 hommes par an selon que les sujets soit respectivement VIH-négatifs ou positifs (Machalek et al., 2012).

1.4.2 Au niveau belge

Cancer du col

Sur base des derniers chiffres disponibles au Registre belge du cancer, il y a eu 653 nouveaux diagnostics de cancer invasifs du col de l'utérus en Belgique en 2014 dont 332 en Flandre (51%), 264 en Wallonie (40%) et 57 en Région de Bruxelles-Capitale (9%). Les cancers invasifs du col représentent 2.0% des cancers chez les femmes et est le 12ème cancer le plus fréquent chez les femmes.

Dans une comparaison internationale de l'OMS alors que 2011 était la dernière année disponible, la Belgique avait un taux d'incidence légèrement inférieur à la moyenne de l'Union Européenne (taux d'incidence standardisé pour l'âge sur base de la population standard européenne : 10,2 pour 100.000 vs 11,3, EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>).

En 2014, ce taux d'incidence standardisé sur la population européenne (ESR) est de 10,1 pour 100.000 en Belgique (8,7 en Flandre, 12,9 en Wallonie et 9,4 à Bruxelles). En ce qui concerne les carcinomes cervicaux in-situ, il y a eu en 2014 4250 nouveaux diagnostics dont 2456 en Flandre (58%), 1265 en Wallonie (30%) et 529 en Région de Bruxelles-Capitale (12%).

Durant les dernières années (2004-2014), l'incidence des cancers invasifs est demeurée assez stable à l'échelle du pays tandis que l'incidence des lésions in situ a augmenté avec un pourcentage d'augmentation annuel estimé à 10%.

Concernant la mortalité, en 2014, il y a eu 157 décès suite à un cancer du col de l'utérus (source : Direction générale Statistique et Information économique). La mortalité due au cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer en Belgique depuis les années cinquante du siècle dernier, mais depuis 1990, elle reste relativement stable. Il est à noter que les chiffres de mortalité par cancer du col de l'utérus en Belgique ne sont toutefois pas exacts car, dans un nombre important de cas de décès dus au cancer du col utérin, aucune distinction n'est faite entre col utérin et corps de l'utérus.

Le taux de mortalité en Belgique est légèrement inférieur à la moyenne de l'Union Européenne (2,7 pour 100 000 vs 3,7, EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>). Selon les chiffres les plus récents disponibles de la DGSIE pour la Belgique, en 2014, le taux brut de mortalité est de 2,8 par 100.000 et le taux de mortalité standardisé sur la population européenne est de 2,0 pour 100.000.

Chez les femmes vivant avec le VIH

En Belgique, une étude a suivi (pendant en médiane 41 mois) par des examens gynécologiques annuels entre 2002 et 2012, 888 femmes VIH-positives pour la plupart sous trithérapie anti-VIH efficace depuis plusieurs années. La prévalence d'anomalies cytologiques lors du premier examen était de 28% dont 12% d'ASCUS/ASCH, 13% de dysplasies de bas grade et 3% de haut grade ; en comparaison, dans une étude réalisée chez des femmes VIH négatives, d'âge comparable et dépistées en Flandre, 5,9% avaient des anomalies cytologiques dont 1,2% des lésions de haut grade (Arbyn et al., 2009). Parmi les femmes VIH-positives avec une cytologie normale au départ, 5,9 /100 femmes- années ont développé une cytologie anormale et 0,67 / 100 femmes - années ont développé une dysplasie de haut grade (Konopnicki D, 2014).

Autres cancers anogénitaux (vagin, vulve, anus, pénis)

En Belgique, en 2014, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer de la vulve (y compris les cancers typiquement cutanés) enregistrés est de 237. Les cancers du vagin sont moins fréquents avec 43 diagnostics. 187 VIN3 (vulvar intra-epithelial neoplasma, grade III) et 36 VAIN3 (vaginal intra-epithelial neoplasma, grade III) sont également enregistrés pour cette année-là.

Concernant les cancers de l'anus et du pénis, 180 cancers de l'anus ont été diagnostiqués (cancers de la marge anale exclus car classés selon la classification de l'OMS comme cancers cutanés du tronc), ainsi que 78 cancers du pénis.

Cancer de l'oropharynx

En 2014, il y a eu 682 nouveaux diagnostics de cancer de l'oropharynx. Ces cancers sont repris parmi les cancers de la sphère ORL qui pour la plupart ont comme principaux facteurs de risque connus le tabac et l'alcool. Toutefois, le cancer de l'oropharynx a lui aussi comme facteur de risque connu l'infection au HPV. En général, les cancers liés à la consommation de tabac et d'alcool sont en diminution chez les hommes et en augmentation chez les femmes dans notre pays alors que le cancer de l'oropharynx montre une augmentation de l'incidence autant chez les hommes que chez les femmes. On estime le pourcentage de changement annuel de l'incidence standardisée sur la population européenne ESR (EAPC-Estimated annual percentage change) de 1,2% chez les hommes (augmentation non significative, p-value = 0,13) et de 3,1% chez les femmes (augmentation significative, p-value = 0,002) en Belgique pour la période de 2004 à 2014.

1.5 Mode de contamination et transmission

1.5.1 Affections cutanées

Les verrues cutanées ordinaires (*verrucae vulgares*) sont contagieuses et se transmettent principalement par contacts familiaux et scolaires (Bruggink et al., 2013). Il existe un risque professionnel pour le personnel des services de dermatologie (Kofoed et al., 2015).

Les verrues cutanées sont généralement provoquées par des HPV de genre alpha. Les plus fréquents sont le 1, le 2, le 27, le 57 (De Koning et al., 2014), suivis d'une série d'autres HPV cutanés : 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, ... Les vaccins HPV actuellement disponibles ne permettent pas leur prévention.

Par ailleurs, dès la petite enfance, ces mêmes HPV et de nombreux autres infectent de manière asymptomatique la peau de la majorité de la population. Ils peuvent également être présents au niveau des organes génitaux externes (Pierce Campbell CM et al., 2013). Pour certains HPV cutanés, des manifestations cliniques bénignes ou malignes n'apparaissent qu'en cas d'immunodépression primaire, dont l'épidermodysplasie verruciforme, ou secondaire (HIV, traitements immunosuppresseurs). Il y a un lien statistique entre les carcinomes épidermoïdes et la présence d'HPV du groupe beta (Wang et al., 2014).

1.5.2 Affections anogénitales, oropharyngiennes et oculaires

Les verrues anogénitales (*condylomata acuminata*), les lésions à HPV du col utérin et de la région anogénitale sont transmises par contact direct, et probablement aussi par l'usage partagé de sex toys (Anderson et al., 2014). Comme pour les verrues cutanées, la contamination secondaire par les doigts est possible (Hernandez et al., 2011), et est très probablement à l'origine des rares lésions dysplasiques ou malignes cornéennes et conjonctivales dues à HPV 16, ou à des HPV cutanés (Woods et al., 2013; Carrilho et al., 2013).

On n'a pas démontré de risque professionnel pour le personnel médical pratiquant la destruction ou l'exérèse de lésions génitales ou laryngées (Kofeod et al., 2014, Ilmarinen et al., 2012).

Chez l'adulte, plus de 90% des verrues anogénitales contiennent un HPV de type génital : l'HPV 6 le plus fréquent, suivi du 16 et du 11 (Sturegård et al., 2013). Dans les verrues génitales de l'enfant, outre les HPV génitaux, on retrouve fréquemment l'HPV 2, typiquement cutané.

Les lésions génitales bénignes sont très contagieuses. Le risque d'être contaminé par un seul contact sexuel avec un partenaire infecté est estimé à environ 40% (Burchell et al., 2006).

Lors des relations sexuelles anales, un risque particulièrement élevé de contamination existe pour le partenaire récepteur-

Un certain nombre d'études montrent que l'utilisation d'un préservatif ne permet pas de protéger avec certitude de la transmission du HPV, mais que cependant l'usage du condom réduit le risque de transmission au nouveau partenaire (Hariri S et al., 2013).

De nombreuses années peuvent s'écouler entre la contamination et la découverte de lésions. Durant cette période, le virus peut se répliquer et l'individu infecté constitue une source de contamination pour son (ses) partenaire(s) sexuel(s).

Si, lors de la naissance, un enfant aspire du liquide de la filière génitale d'une mère infectée par le HPV 11 ou 6, cela peut entraîner ultérieurement (généralement après 0 à 4 ans) une papillomatose respiratoire récidivante juvénile (JORRP). La présence de verrues génitales chez une femme enceinte en augmente considérablement le risque (Niyibizi et al., 2014). La prévalence de cette pathologie est de 1.5 à 3/100.000 naissances (Marsico et al., 2014). Les nouveaux-nés sont probablement protégés contre les HPV par leur immunité naturelle transitoire (défensines). Vu la faible prévalence des JORRP, l'infection HPV et/ou les verrues génitales chez la mère ne constituent pas une indication pour une césarienne destinée à prévenir cette pathologie chez le jeune enfant.

Des verrues anogénitales ne se présentent que rarement chez un enfant par contamination lors de la naissance. Si des verrues sont détectées dans la région anogénitale chez un enfant, il y a lieu d'exclure un abus sexuel, bien que les données de la littérature soient en faveur d'une transmission non sexuelle d'un HPV cutané ou génital dans la plupart des cas (Orenstein et al., 2012).

La prévalence des HPV génitaux dans les cancers oropharyngés est de 72% aux USA, et de 62% pour les types 16 ou 18. La prévalence des HPV 16-18 est légèrement plus faible chez les femmes (53%) que chez les hommes (66%) (Steinau et al., 2014). Des auteurs européens observent une prévalence plus faible. L'origine des lésions à HPV oropharyngées de l'adulte n'est pas encore bien connue. Une contamination à la naissance par des lésions bénignes maternelle est très fréquente, mais ne semble suivie d'infection persistante des amygdales qu'après environ 1% des naissances. Chez l'homme et la femme adulte sexuellement actifs, la prévalence des HPV génitaux au niveau oral semble comparable à ce qu'elle est au niveau génital (Nakashima et al., 2014; Kero et al., 2011). Le tabagisme semble favoriser l'expression des HPV oraux (Chaturvedi AK et al., 2014).

1.5.3 Autres localisations

La présence d'ADN d'HPV a été rapportée par de multiples auteurs dans des cancers épithéliaux de l'œsophage (en particulier en Chine), du larynx, des bronches et des poumons, du sein, sans qu'on connaisse le mode de contamination de ces cellules tumorales, et sans qu'un lien de causalité ait été démontré.

1.6 Temps d'incubation

Le délai entre la contamination et l'apparition de condylomes a été mesuré à +/- 6 semaines par Barret en 1954, chez les épouses de permissionnaires américains de la guerre de Corée. Un minimum de 3 semaines est lié à la cinétique cellulaire de l'épiderme. Une infection à HPV peut aussi subsister à minima pendant de longues périodes, et ne devenir détectable ou ne produire de lésion que lors d'une diminution de la réponse immunitaire (Maglennon et al., 2012; Doorbar et al., 2013).

Les anomalies épithéliales même sévères peuvent apparaître dès l'infection, ou plus tardivement, progressivement ou par paliers. En Belgique, alors que les premiers rapports sexuels des filles ont lieu en moyenne vers 16 à 17 ans, l'âge moyen au diagnostic d'un CIN1 est de 30 ans, de même que pour un CIN2. Pour un CIN3, il est de 35 ans, mais pour tous les grades de dysplasie, le pic de fréquence est situé entre 25 et 30 ans. La courbe d'âge des cancers invasifs du col commence à monter dès l'âge de 20 à 25 ans, plafonne à 45 ans et reste ensuite relativement stable (Plumm et al., 2012).

1.7 Comportement sexuel des jeunes en Belgique

L'âge moyen auquel les filles sont sexuellement actives pour la première fois varie en Europe entre 15 et 20 ans (Wright et al., 2006).

En Flandre, environ la moitié des jeunes (garçons et filles) ont une expérience des rapports sexuels vers l'âge de 17-18 ans (Hublet A et al., 2016). Parmi les jeunes ayant déjà eu une expérience sexuelle, l'âge moyen du premier rapport est de 14,7 ans (Buysse A, 2014^{*}). Dans la tranche d'âge des 13-14 ans, 6% des garçons et 3% des filles semblent avoir déjà eu une expérience sexuelle (coït) (Hublet et al., 2016).

En Communauté française, l'âge médian des premiers contacts sexuels est de 17 ans. Chez les jeunes dans la tranche d'âge des 15-18 ans, 57% ont eu, au moins une fois, des rapports sexuels. Dans ce groupe, 11% déclarent les avoir eus avant l'âge de 14 ans (Moreau et al., 2013).

1.8 Le poids des infections à HPV chez les hommes et chez les femmes

En Europe, sur l'ensemble des nouveaux cas annuels de cancers et de verrues anogénitales liées aux HPV, on remarque une répartition plus ou moins équilibrée de ces pathologies entre hommes et femmes. Cela constitue, sur base du principe d'équité, un argument en faveur de la mise en œuvre de la prévention vaccinale HPV chez les hommes. Cette prévention élargie permettrait un gain accru en termes de santé publique, une non stigmatisation d'un comportement sexuel et un impact éventuel sur les coûts des soins.

Le mode de transmission sexuelle des infections à HPV constitue une raison supplémentaire de croire, en fait, que les garçons pourraient avoir une obligation morale d'adhérer à la vaccination HPV (Luyten J, 2014).

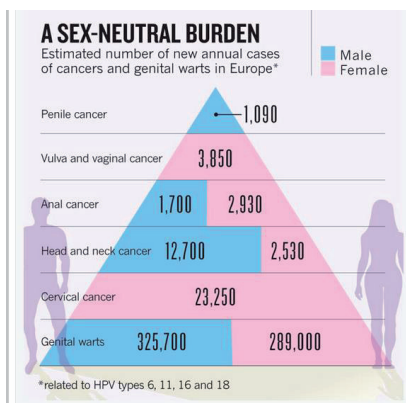


Figure 5 : Nombre de nouveaux cas annuels de cancers et de verrues génitales pour les deux sexes en Europe. (Stanley M, 2012)

2 Les vaccins

2.1 Types

Trois vaccins sont actuellement enregistrés par l'European Medicines Agency (EMA) : le vaccin quadrivalent (Gardasil®) (qHPV), le vaccin bi-valent (Cervarix®) (bHPV) et le vaccin nonavalent (Gardasil® 9) (9HPV).

Les 2 premiers vaccins sont disponibles et remboursés en Belgique depuis 2007, le troisième (Gardasil® 9) est enregistré et disponible en pharmacie depuis juillet 2016, il fait l'objet d'un remboursement depuis le 1^{er} juin 2017.

Comme mentionné précédemment, la capside du HPV est constituée de deux protéines (L1 et L2) qui entourent le génome. Pour développer les vaccins HPV, on est parti de la constatation que les anticorps sériques neutralisants sont dirigés vers les épitopes de la protéine L1 de la capside.

Au début des années nonante du siècle dernier, on a découvert que les "Virus Like Particles" (VLP) pouvaient être développées en exprimant la protéine L1 de la capside notamment dans des cellules de levure ou des lignées cellulaires provenant d'insectes. Une VLP est, au niveau de sa structure, morphologiquement identique aux capsides rondes des virions, mais ne contient pas d'ADN viral. Une VLP est à même d'induire des anticorps sans se multiplier. De ce fait, le risque d'infection est inexistant et, par extension, celui de développer un cancer consécutivement à une vaccination HPV l'est tout autant (Stanley, 2006 ; Kahn & Bernstein, 2005).

Les VLP induisent chez l'homme des titres d'anticorps pouvant être 40 fois supérieurs aux titres constatés après une infection naturelle.

On considère qu'en générant des taux d'anticorps élevés, il se produit une transsudation prolongée des anticorps à partir du sérum vers les muqueuses cervicales. La concentration en anticorps IgG est suffisamment élevée pour lier les particules de virus et les neutraliser. La corrélation précise entre les titres d'anticorps HPV spécifiques et la protection contre une infection HPV ainsi qu'une évolution éventuelle vers de lésions intra-épithéliales et le cancer, n'est actuellement pas connue (Stanley et al., 2012).

Les anticorps neutralisants formés après vaccination au moyen des vaccins L1 VLP semblent être spécifiques du type. Il existe des indications de protection croisée partielle contre une infection incidente à HPV de type 31 et 45 (Harper et al., 2006). De plus amples explications à ce sujet sont données sous 'effet recherché – critères d'évaluation virologiques'.

Dans le cas des vaccins quadri et nonavalent, on utilise pour la production de L1-VLP une levure selon un procédé éprouvé lors de la production du vaccin contre l'hépatite B. Pour le vaccin bivalent, on utilise un vecteur viral recombinant, produit sur une ligne cellulaire provenant d'insectes, une technique qui n'a pas encore été appliquée jusqu'à présent (Wood et al., 2006). Les vaccins diffèrent également en ce qui concerne les adjuvants utilisés. Les quadri et nonavalent HPV contiennent du sulfate d'hydrophosphate d'aluminium comme adjuvant tandis que le bivalent contient un nouvel adjuvant, à savoir l'AS04. Il s'agit d'une combinaison d'hydroxyde d'aluminium et d'un dérivé lipidique purifié à partir de Salmonella Minnesota (Stanley, 2006 ; Wood et al., 2006).

La comparaison des propriétés des 3 vaccins HPV est présentée au Tableau 1.

Tableau 1 : Comparaison des propriétés des vaccins HPV
(adaptée en fonction des notices scientifiques)

| | Quadrivalent (qHPV) Gardasil® | Bivalent (bHPV) Cervarix® | Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9 |
|--|---|---|---|
| Type de vaccine HPV | protéine L1 VLP | protéine L1 VLP | protéine L1 VLP |
| Composition | HPV 6: 20µg HPV 11: 40µg HPV 16: 40µg HPV 18: 20µg | HPV 16: 20µg HPV 18: 20µg | HPV 6: 30µg HPV 11: 40µg HPV 16: 60µg HPV 18: 40µg HPV 31: 20µg HPV 33: 20µg HPV 45: 20µg HPV 52: 20µg HPV 58: 20µg |
| Vecteur eucaryote pour la production de VLP | Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Cellules d'insectes <i>Trichoplusia ni</i> Hi-5 | Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| Adjuvant | Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium | AS04 (hydroxyde d'aluminium + dérivé lipidique A purifié de <i>Salmonella Minnesota</i>) | Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium: 500 µg |
| | | | |
| Schéma vaccinal | 0-6 mois pour les jeunes 9-13 ans révolus | 0-6 mois pour jeunes filles 9-14 ans révolus | 0-6 mois ou 0-12 mois pour les jeunes 9-14 ans révolus |
| | 0-2-6 mois à partir de 15 ans | 0-1-6 mois à partir de 15 ans | 0-2-6 mois à partir de 15 ans |

2.2 Efficacité

Afin d'évaluer l'efficacité des vaccins HPV, différents critères d'évaluation (*endpoints*) peuvent être utilisés, qu'ils soient cliniques, virologiques ou immunologiques.

i. Critères d'évaluation cliniques

Les *résultats* cliniques mesurent des affections qui peuvent être diagnostiquées chez le patient par des examens physiques ou de laboratoire. Dans le cas du HPV, il s'agit des stades CIN et du carcinome invasif. Pour des raisons éthiques, ce dernier n'est pas retenu comme critère d'évaluation. Les stades CIN2, CIN3 et AIS (adénocarcinome in situ) sont, selon la FDA et l'OMS, les seuls critères d'évaluation appropriés qui soient acceptés (Wood et al., 2006; Pagliusi & Teresa Aguado, 2004).

De même ValN2/3, VIN2/3 et AIN2/3 sont utilisés comme critères pour les études sur les cancers vaginaux, vulvaires et anaux.

ii. Critères d'évaluation immunologiques

Une condition pour pouvoir utiliser les titres d'anticorps comme critère d'évaluation est qu'il existe une bonne corrélation entre le niveau des titres d'anticorps et la protection (correlate of protection).

Les L1-VLP se sont avérées très immunogènes et des titres d'anticorps beaucoup plus élevés ont été mesurés chez les personnes vaccinées que chez les personnes infectées naturellement par le HPV. De manière différente par rapport à une infection naturelle, l'antigène se retrouve, après vaccination, dans les ganglions lymphatiques, là où s'exprime la réponse immunitaire humorale (Stanley, 2006b).

Les tests sérologiques utilisés dans les différentes études vaccinales se distinguent les uns des autres et rendent difficiles les comparaisons directes entre études. Seules des études utilisant les mêmes tests permettent une comparaison des titres d'anticorps entre vaccins.

Etant donné que les critères d'évaluation immunologiques ne peuvent pour l'instant être interprétés comme des preuves absolues de protection (correlates of protection), mais au mieux comme des traceurs (surrogates of protection), il faut conclure que la préférence va aux critères d'évaluation cliniques.

iii. Critères d'évaluation virologiques

On distingue trois critères d'évaluation virologiques différents (Wood et al., 2006), à savoir :

- infection incidente;
- infection persistante;
- démonstrabilité de certains types de HPV.

Infection incidente signifie que l'ADN de HPV est détecté chez une personne précédemment négative. Pour mesurer l'efficacité d'un vaccin HPV, la mesure des infections incidentes n'a qu'une valeur limitée étant donné que la plupart des infections régressent spontanément.

L'infection persistante, définie comme une infection pour laquelle le même type d'ADN de HPV est encore décelable après 6 à 12 mois, est un critère d'évaluation plus utile parce qu'il est associé au développement de lésions CIN2/3 et à un cancer invasif. (IARC HPV Working Group 2014)

Mesurer des génotypes est important pour déterminer si tous les types présents dans un vaccin confèrent une protection et s'il existe une protection croisée pour d'autres types ne s'y trouvant pas.

2.2.1 *Efficacité prophylactique des vaccins bivalent, quadrivalent contre les HPV vaccinaux chez les femmes de 16 à 25 ans et durée de protection*

Trois études randomisées en double aveugle ont été menées, avec le vaccin quadrivalent, chez plus de 20.000 femmes âgées de 16 à 25 ans. Deux études phase III (Future) et une étude phase II. Une dernière étude de phase II avec un vaccin monovalent HPV 16 a également été incluse (FUTURE I/II Study Group et al. 2010, (Koutsky et al. 2002).

Le vaccin bivalent a, quant à lui, été évalué dans 2 études randomisées en double aveugle de phase III auprès de près de 24.000 femmes âgées de 15 à 25 ans (Patricia n=18.644) ou de 18 à 25 ans (Costa Rica Vaccine trial n= 7466). (Lehtinen et al., 2012 ; Skinner et al., 2016)

Les analyses ont été effectuées au sein de population dite "per-protocol efficacy", c'est-à-dire que les sujets ont reçu les 3 vaccinations en 1 an, qu'aucune importante déviation par rapport au protocole ne s'est produite et qu'il n'y avait aucune exposition à un des types de HPV pertinents avant la 1^e dose et jusqu'à 1 mois après la dernière dose.

Le vaccin quadrivalent s'est avéré efficace contre toutes les formes cliniques d'expression des infections HPV dues aux types contenus dans le vaccin (6, 11, 16 et 18): à 98% contre les lésions CIN2+, à 100% contre les VIN/VAIN 2/3 et à 98% contre les verrues génitales (Kjaer et al., 2009).

Chez les femmes non infectées avant vaccination, le vaccin bivalent s'est quant à lui avéré efficace contre les lésions CIN2/3 ou AIS à 95% (Lehtinen et al., 2012).

Tableau 2: Efficacité des vaccins bHPV, qHPV et 9HPV pour la prévention des lésions chez les femmes (15-26 ans) non infectées par les types vaccinaux dans les études randomisées (résultats de fin d'étude) (Dillner et al., 2010 ; Lehtinen et al., 2012; Joura et al., 2015)

| Vaccin | Vaccinées | | Contrôle | | Efficacité vaccinale | |
|--------------------------|-----------|-----|----------|-----|----------------------|-------------|
| | Nbre° | Cas | Nbre | Cas | % | 95% IC |
| qHPV | | | | | | |
| CIN2/3 ou AIS | | | | | | |
| HPV 6,11,16,18 | 7864 | 2 | 7865 | 110 | 98.2 | 93.3-99.8 |
| HPV 16 | 6647 | 2 | 6455 | 81 | 97.6 | 91.1-99.7 |
| HPV18 | 7382 | 0 | 7316 | 29 | 100.0 | 86.6-100.0 |
| VIN/VaiN2/3 | | | | | | |
| HPV 6,11,16,18 | 7900 | 0 | 7902 | 23 | 100.0 | 82.6-100.0 |
| HPV 16 | 6654 | 0 | 6467 | 17 | 100.0 | 76.5-100.0 |
| HPV 18 | 7414 | 0 | 7343 | 2 | 100.0 | <0-100.0 |
| Verrues génitales | | | | | | |
| HPV 6 et ou 11 | 6718 | 2 | 6647 | 186 | 98.9 | 96.1-99.9 |
| | | | | | | |
| bHPV | | | | | | |
| CIN2/3 ou AIS | | | | | | |
| HPV 16,18 | 7338 | 5 | 7305 | 97 | 94.9 | 87.7-98.4 |
| HPV 16 | 6296 | 2 | 6160 | 81 | 97.6 | 91.0-99.7 |
| HPV 18 | 6789 | 3 | 6739 | 23 | 87.1 | 57.2-97.5 |
| 9HPV | | | | | | |
| CIN2/3 ou AIS | | | | | | |
| HPV-31, 33, 45, 52, 58 | 5948 | 1 | 5943 | 27 | 96.3 | 79.5 – 99.8 |

Le tableau 2 présente les efficacités vaccinales pour les vaccins bHPV et qHPV pour l'ensemble des cohortes vaccinées (ITT).

Pour le CIN2+ attribuable au HPV 16 /18, cette efficacité est de 48% pour qHPV et de 61% pour le bHPV , et à respectivement 60% et 70% pour le AIS.

L'efficacité vaccinale globale pour toutes les lésions précancéreuses CIN2+, indépendamment du type HPV est de 19% pour le qHPV et de 39% pour le bHPV (tableau 3).

Tableau 3 : Efficacité vaccinale contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2 et plus) et contre l'infection persistante (6 mois) pour l'ensemble de la cohorte vaccinée (Intention to treated)

| Critère d'évaluation | Vaccinés | | Témoin | | Efficacité vaccinale. % (95% IC) |
|--|----------|--------|--------|--------|-------------------------------------|
| | Cas | Total | Cas | Total | |
| 4vHPV* | | | | | |
| <i>Associé au HPV16/18</i> | | | | | |
| CIN2+ | 185 | 8,562 | 360 | 8,598 | 48 (39-57) |
| CIN3+ | 106 | 8,562 | 192 | 8,598 | 45 (30-56) |
| AIS+ | 6 | 8,562 | 15 | 8,598 | 60 (-3-84) |
| <i>Indépendamment du f HPV ou dû à un type quelconque de HPV</i> | | | | | |
| CIN2+ | 421 | 8,562 | 520 | 8,598 | 19 (8-28) |
| CIN3+ | 243 | 8,562 | 300 | 8,598 | 19 (4-31) |
| AIS+ | 6 | 8,562 | 16 | 8,598 | 62 (4-85) |
| 2vHPV** | | | | | |
| <i>Associé au HPV16/18</i> | | | | | |
| CIN2+ | 93 | 8842 | 236 | 8,850 | 61 (50-69) |
| CIN3+ | 51 | 8694 | 94 | 8,708 | 46 (24-61) |
| AIS+ | 3 | 8694 | 10 | 8,708 | 70 (-9-92) |
| Infection persistante HPV16/18 a(6M) | 735 | 12,590 | 1713 | 12,609 | 56 (49-62) |
| <i>Indépendamment du HPV or dû à un type quelconque de HPV</i> | | | | | |
| CIN2+ | 306 | 9,158 | 469 | 9,171 | 39 (16-56) |
| CIN3+ | 95 | 9,158 | 172 | 9,171 | 45 (29-57) |
| AIS+ | 3 | 8,694 | 13 | 8,708 | 68 (33-85) |

* Données de Munoz, Journal of the National Cancer Institute (2010);

** Données de Lehtinen, Lancet Oncology (2011); Herrero, Cancer Discovery(2011) et Konno, Human Vaccines and Immunotherapeutics (2014).

Tant le qHPV que le bHPV confèrent une protection potentielle contre 74% des cas de cancer du col de l'utérus parce que cela correspond au taux de fréquence du HPV 16 et du HPV 18 (Figure 1). Ce pourcentage peut cependant différer en fonction de la région (Clifford et al. 2006).

Les études de follow-up ont démontré que l'efficacité vaccinale s'est maintenue pour une durée de 9,5 ans pour le bHPV (Naud et al., 2014) et qu'elle serait du même ordre pour le qHPV (Nygård et al. 2015).

Diverses études qui comparent directement les vaccins qHPV et bHPV en utilisant les mêmes tests établissent que les titres d'anticorps contre les HPV 16 et HPV 18 sont plus élevés et plus durables chez les sujets vaccinés avec le vaccin bHPV (Einstein et al, 2011). La signification clinique de cette différence n'est actuellement pas démontrée.

2.2.2 *Efficacité prophylactique des vaccins bHPV et qHPV contre les HPV vaccinaux chez les adolescentes*

Pour les adolescentes (10-25 ans), les études pivots réalisées avec le vaccin bHPV et le qHPV ont toujours démontré des titres anticorps supérieurs à ceux chez les femmes plus âgées ; cette supériorité des taux se maintient au fil du temps (Romanowski et al., 2015 ; Dobson et al., 2013). Il existe par ailleurs une forte corrélation entre le taux sériques et cervicaux d'Ac anticorps anti- HPV 16 et 18 démontrant une transsudation ou exsudation des anticorps au travers de l'épithélium cervical (Petäjä et al., 2011).

Une étude de follow-up du qHPV menée sur 1781 adolescents (garçons n=565 et filles n=614) âgés de 9 à 15 ans a démontré une protection clinique effective et le maintien des titres d' Ac contre les 4 types HPV pour une durée de 8 ans (Ferris et al., 2014).

2.2.3 *Efficacité prophylactique des vaccins bHPV et qHPV contre les HPV vaccinaux chez les femmes de 24 à 45 ans*

Deux grandes études d'efficacité ont montré que les vaccins qHPV et bHPV prévenaient une proportion d'infections et des dysplasies induites par les génotypes vaccinaux chez les femmes de 24 à 45 ans.

Pour le bHPV, une étude randomisée en double aveugle a inclus 5747 femmes âgées de 25 à plus de 46 ans, l'efficacité a été démontrée contre une combinaison d'infection persistante par HPV 16 ou 18 et de lésions de dysplasie du col > CIN1, à 90,5% après un suivi médian de 84 mois. L'efficacité combinée s'est avérée du même ordre pour le groupe de femmes âgées de 26-35 ans que pour celui des 36-45 ans (Wheeler et al. 2016). Cependant, aucune efficacité significative n'a pu être démontrée contre les lésions CIN2+ (83.7%, IC95% -45.6 à 99.7), en raison du petit nombre de cas recensés.

3819 femmes, âgées entre 24 et 45 ans qui avaient déjà eu des relations sexuelles mais sans antécédent de condylome ou de dysplasie dans les 5 ans précédents, ont reçu de façon randomisée le vaccin qHPV ou un placebo. L'efficacité combinée, à la fois, contre l'infection persistante, les lésions génitales externes et les dysplasies du col était de 88% à 48 mois. Chez les femmes ayant déjà été en contact avec les génotypes vaccinaux mais sans infection active (sérologie positive mais PCR négative), l'efficacité restait bonne à 67% (Castellsagué et al., 2011).

2.2.4 *Efficacité contre les HPV non vaccinaux chez la femme*

La protection contre l'infection et celle contre des lésions CIN2+ attribuées aux HPV non-vaccinaux ont été évaluées pour les vaccins quadrivalent et bivalent.

Chez des femmes de 16-26 ans, sans évidence d'infection pour 14 types de HPV, un suivi de 4 ans post vaccination qHPV a démontré une efficacité contre les lésions CIN2+ associées à l'un des 5 types non-vaccinaux (HPV 31, 33, 35, 52 et 58) de 35,4% (IC 4,4-56,8). Pour le HPV 31, l'efficacité observée contre l'infection persistante à six mois était de 46,2% (IC 15,3-66,4° et celle contre les lésions CIN2+ de 70,0% (IC 32,1-88,2) (Brown et al., 2009).

L'étude Patricia (4 ans de follow-up), réalisée avec le bHPV, a démontré une efficacité contre les lésions CIN2+ associées aux HPV 31 de 87,5%, HPV33 de 68,3%, HPV45 de 81,9% et HPV51 de 54,4% ainsi que contre l'infection persistante à 6 mois (Wheeler et al., 2016).

Le vaccin bHPV produit des niveaux d'anticorps neutralisants contre les HPV 31 et 45 supérieurs à ceux produits par le qHPV (Barzon et al., 2014; Draper et al., 2013).

Cependant, si le vaccin bivalent semble plus efficace que le qHPV contre les HPV 31, 33 et 45, les différences ne sont pas toujours significatives et pourraient dépendre du design des études. L'efficacité du vaccin bHPV contre les infections persistantes HPV 31 et 45 décroît au fil du temps et donc la protection croisée semble diminuer avec le temps (Malagón et al., 2012).

2.2.5 Efficacité du vaccin 9HPV chez les adolescentes et les jeunes femmes

Au niveau mondial, les 5 types HPV supplémentaires introduits dans le vaccin nonavalent (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) sont responsables de près de 19% de cancer du col (Arbyn et al., 2014) et aux USA, de 25% de lésions cervicales CIN2+ (Hariri et al., 2015).

L'efficacité du vaccin 9HPV a été étudiée en comparaison avec celle du quadrivalent, les études contre placebo n'étant pas acceptables en raison de la recommandation de vacciner contre HPV. Dans deux études (001 et 009), les taux d'anticorps contre HPV 6, 11, 16 et 18 induits par la vaccination par 9HPV étaient semblables à ceux induits par qHPV. Par ailleurs, plus de 99% des personnes vaccinées par 9HPV ont développé des anticorps contre les 9 génotypes vaccinaux un mois après la dernière vaccination. L'efficacité clinique a été étudiée chez 14.204 femmes de 16 à 26 ans recevant de façon randomisée et double aveugle soit qHPV, soit 9HPV. Après un suivi médian de 40 mois, la protection contre les cancers et dysplasies de hauts grades dus à HPV 31, 33, 45, 52 et 58 était de 97% pour le col, la vulve et le vagin (Joura et al., 2015).

Les taux d'anticorps obtenus un mois après la dernière vaccination chez les filles de 9 à 15 ans étaient non-inférieurs à ceux obtenus chez les femmes de 16 à 26 ans (Vesikari et al., 2015) (Tableau 2).

La persistance des anticorps a été démontrée dans un sous-groupe de patientes suivies jusqu'ici pendant plus de 3 ans après la dernière dose de vaccin. Le suivi est prévu pour au moins 10 ans (Nygård et al., 2015).

2.2.6 Efficacité prophylactique des vaccins (bHPV,qHPV et 9HPV) chez les hommes 16-26 ans

L'immunogénicité et la tolérance du qHPV et du bHPV ont été étudiées chez des garçons âgés de 9 à 18 ans et sont excellentes et similaires à celles des filles du même âge (Reisinger et al., 2007; Petäjä et al., 2009).

Plus de 95% des participants ont présenté une séroconversion pour les 4 génotypes d'HPV contenus dans le vaccin quadrivalent.

L'efficacité du vaccin quadrivalent a été analysée dans une étude internationale randomisée en double aveugle incluant plus de 4000 sujets masculins âgés de 16 à 26 ans dont 85% avaient des relations hétérosexuelles. Chez les patients ne présentant pas d'infection par HPV au préalable, le vaccin a montré une très haute efficacité de 86% pour la prévention des infections persistantes par HPV 6/11/16/18 et de 90% contre les lésions externes péniennes, scrotales ou périanales induites par les 4 génotypes vaccinaux (Giuliano et al., 2011).

En incluant les patients ayant une infection par HPV avant la vaccination, l'efficacité de prévention diminue à 48% pour les infections persistantes et à 60% pour les lésions externes.

TABLE 4. Per-protocol efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine for prevention of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related disease among males aged 16–26 years* (Giuliano et al., 2011; Palefsky et al., 2011)

| Endpoint | Vaccine | | Control | | Vaccine efficacy | |
|----------------|---------|-------|---------|-------|------------------|----------------|
| | No. | Cases | No. | Cases | % | (95% CI) |
| Genital warts† | 1,397 | 3 | 1,408 | 28 | 89.4 | (65.5–97.9) |
| PIN† | 1,397 | 0 | 1,408 | 3 | 100.0 | (-141.2–100.0) |
| AIN 1/2/3§ | 194 | 5 | 208 | 24 | 77.5 | (39.6–93.3) |
| AIN2/3§ | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9 | (8.8–95.4) |

Abbreviations: AIN = anal intraepithelial neoplasia; CI = confidence interval; HPV = human papillomavirus; PIN = penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasias. * Per-protocol population included males who received all 3 vaccine doses, were seronegative at day 1 and DNA negative at day 1 through month 7 to the respective HPV type, with case counting started after month 7. Median duration of follow-up was 2.9 years.

Une sous-étude a analysé la protection offerte par la vaccination contre l'apparition de lésions dysplasiques du canal anal chez 602 HSH. Chez les 402 sujets qui n'étaient pas infectés par HPV au départ et qui ont reçu la vaccination complète (schéma 3 doses), l'efficacité était de 78% contre l'apparition de dysplasies anales induites par HPV 16 ou 18 et de 95% contre l'infection persistante par les génotypes vaccinaux. En incluant tous les patients y compris ceux qui étaient infectés par HPV dès le départ ou qui n'ont pas reçu toutes les trois doses, l'efficacité diminue à 50% pour les dysplasies et 59% pour l'infection elle-même (Palefsky et al., 2011).

Les taux d'anticorps induits par le 9HPV chez garçons de 9 à 15 et chez les jeunes hommes hétérosexuels (n=1106) de 16 à 26 ans étaient comparables à ceux des femmes de 16 à 26 ans vaccinées par 9HPV. Les taux d'anticorps induits par le 9HPV chez des HSH (n=313) de 16 à 26 ans étaient comparables à ceux des HSH de 16 à 26 ans vaccinés par qHPV (Castellsagué et al., 2015).

Il n'existe pas de données d'efficacité des vaccins chez des hommes âgés de plus de 26 ans ni d'étude d'efficacité avec le vaccin bHPV chez jeunes hommes.

2.2.7 Efficacité chez des patients présentant une infection HPV actuelle ou antérieure

Vaccination chez les patients présentant des dysplasies cervicales ou anales

Chez les femmes

Deux études cliniques ont analysé la diminution des récurrences de condylomes ou de dysplasies cervicales, vaginales ou vulvaires de haut grade après traitement de ces dysplasies soit lorsque la vaccination a pris place avant l'apparition de la maladie traitée (FUTURE), soit en cas de vaccination après traitement de ces dysplasies (Kang et al., 2013).

La première est une sous-étude FUTURE où les jeunes filles étaient randomisées en double aveugle entre le vaccin quadrivalent et un placebo (Joura et al., 2012). Parmi 2054 patientes qui ont eu un traitement du col pour dysplasies cervicales de haut grade ou reçu un diagnostic de condylomes ou de dysplasies vulvaire ou vaginale de haut grade après avoir été vaccinées, le taux de récurrence 2 ans après traitement de ces lésions était diminué de 65% pour les lésions cervicales et de 35% pour les autres lésions (condylomes, dysplasies vulvaires ou vaginales) en comparaison avec les femmes ayant reçu le placebo.

La seconde étude a étudié l'évolution de 737 femmes ayant subi une conisation pour dysplasies cervicales de haut grade en Corée du Sud et à qui une vaccination par le vaccin quadrivalent était proposée systématiquement (Kang et al., 2013). Le risque de récurrence à deux ans passait de 7.2% chez les patientes ayant refusé le vaccin à 2.5% chez les 360 femmes qui ont choisi d'être vaccinées.

Chez les hommes

Une étude rétrospective incluant 200 HSH VIH-négatifs, ayant reçu ou non un vaccin quadrivalent après avoir été traité pour une dysplasie anale de haut grade, montre une diminution de la récurrence de ces lésions au cours des deux années de suivi post-vaccination. Cependant, l'interprétation des résultats est limitée par la méthodologie utilisée et l'hétérogénéité des patients (Swedish et al., 2012).

Vaccination chez les femmes présentant les signes sérologiques d'une infection antérieure mais ADN négatif au moment de la vaccination

Dans les études randomisées sur le qHPV, 2.617 femmes, âgées de 16 à 26 ans étaient HPV séropositives mais ADN négatives au moment de l'entrée dans le protocole. Après un suivi de 40 mois, le vaccin a démontré qu'il prévenait de la réinfection ou de la réactivation des HPV inclus dans le vaccin (Olsson et al., 2009). Ces données suggèrent que des femmes plus âgées et actives sexuellement peuvent encore tirer profit d'une vaccination prophylactique.

Chez les femmes de 15-25 ans présentant des signes sérologiques d'une infection antérieure par HPV 16/18 mais ADN-négatives pour HPV 16/18 au moment de la vaccination, l'efficacité vaccinale du bHPV contre les infections persistantes à 6 mois était de 68,8% et de 72,3% contre les lésions CIN2+ (Szarewski et al., 2012).

Les bHPV et qHPV ne possèdent aucun effet thérapeutique chez les femmes ADN positives pour le HPV de types 16 et/ou 18 (Hildesheim et al., 2007; Haupt et al., 2011).

2.2.8 Vaccination chez les patients immunodéprimés : les transplantés et les personnes vivant avec le VIH

Une seule étude a été réalisée chez 50 patients déjà transplantés (âge médian 26 ans) avec le vaccin quadrivalent. La tolérance et la sécurité d'emploi étaient similaires à celles des études dans la population générale. Le taux de séroconversion après trois doses de vaccin variait entre 53 et 68% selon le type d'HPV. A 12 mois, entre 38% (HPV 18) et 59% (HPV11) des sujets avaient encore un taux d'anticorps détectable (56% pour HPV 16). Les patients vaccinés précocement après la transplantation avaient les taux les plus bas de séroconversion comme on peut le constater pour d'autres vaccins (Kumar et al., 2013).

Plusieurs études randomisées faites soit chez des enfants âgés de 7 à 15 ans, soit chez des adultes des deux sexes, tous VIH positifs avec une bonne immunité ou sous traitement anti-rétroviral, ont montré que les deux vaccins induisaient un haut taux de séroconversion post-vaccination contre HPV avec une tolérance excellente et aucun effet délétère sur l'immunité ou le contrôle de la charge virale VIH. Il existe 5 études avec le vaccin quadrivalent réalisées dans des populations différentes. Chez des enfants de 7 à 12 ans avec un taux de lymphocytes CD4 $\geq 30\%$ et une virémie HIV < 400 cp/ml, le taux de séroconversion post-vaccination contre HPV était de >96%. Les taux d'anticorps anti-L1 pour HPV 16 et 18 étaient 30 à 50% plus bas que ce qui est décrit chez une population comparable mais VIH négative (Levin et al., 2010). L'amplitude de la réponse en anticorps neutralisants était proportionnelle au taux de lymphocytes CD4. Après une quatrième dose de vaccin quadrivalent, la majorité des enfants présentaient une réponse en anticorps de type anamnétique y compris pour HPV18 qui induit toujours des taux d'anticorps plus bas. Enfin, une réponse immunitaire cellulaire spécifique par des lymphocytes CD4 anti HPV 16 a pu être démontrée chez 60 et 72% des enfants respectivement après 3 et 4 doses du vaccin quadrivalent (Weinberg et al., 2012). Deux autres études ont enrôlé des femmes de 16 à 45 ans dont une partie ne recevait pas de trithérapie anti-VIH. Plus de 90% ont séroconverti après la vaccination contre HPV mais les taux d'anticorps étaient inférieurs chez les femmes ne prenant pas de thérapie antirétrovirale (Kahn et al., 2013 ; Kojic et al., 2014). Une étude a inclus 109 hommes de plus de 17 ans sans dysplasie anale de haut grade ni infection par HPV 16 ou 18 ; ces jeunes hommes étaient soit sous traitement antirétroviral soit sans traitement mais avec un taux de lymphocytes CD4 $\geq 350/\mu\text{L}$. Le taux de séroconversion était >94% mais avec des taux d'anticorps anti-HPV inférieurs à ceux de la population générale (Wilkin et al., 2010).

Il existe actuellement une seule étude avec le vaccin bivalent réalisée chez des jeunes femmes en Afrique du Sud, sans traitement antirétroviral mais avec plus de 450 lymphocytes CD4 / μ L et qui démontre une bonne immunogénicité, une excellente tolérance et une production d'immunité cellulaire anti - HPV 16 et 18 chez plus de 82% des sujets (Denny et al., 2013). Une étude multicentrique d'efficacité clinique comparant les deux vaccins bHPV et qHPV chez les femmes est actuellement en cours. Par ailleurs, deux autres études randomisées, placebo-contrôlées, sont en cours d'enrôlement ou d'analyse pour évaluer la sécurité et l'efficacité clinique de la prévention des infections anales et des lésions dysplasiques anales associées chez les hommes et les femmes de plus de 27 ans (protocole ACTG 058) et chez les HSH VIH positifs âgés de 13 à 26 ans (protocole AMC 072, résultats attendus 2019).

2.2.9 *Immunogénicité des schémas vaccinaux en 2 doses à six mois d'intervalle*

Les taux plus élevés de réponse sérologique constatés chez les sujets jeunes (âgés de 9 à 14 ans) après un schéma vaccinal en 3 doses ont mené à considérer des schémas alternatifs à 2 doses (0-6 mois) pour les vaccins bHPV et qHPV. Ces schémas ont été jugés non-inférieurs en ce qui concerne les titres d'Ac HPV 16 et HPV 18 par rapport au schéma en 3 doses menés chez les sujets âgés de 15 à 26 ans (Krajden et al., 2011).

Dans une étude randomisée menée avec le vaccin bHPV, comparant un schéma à deux doses chez les jeunes filles de 9-14 ans à un schéma à trois doses chez les jeunes femmes de 15-25 ans, toutes les jeunes filles vaccinées sont restées séropositives pour les Ac HPV 16 et 18 jusqu'à 60 mois de suivi (Romanowski et al., 2015).

Une étude randomisée comparant les schémas à 2 et 3 doses de qHPV chez des jeunes filles de 9 à 13 ans a montré que les Ac contre HPV18 et 16 étaient plus bas chez les jeunes filles recevant deux doses à 36 mois de suivi (Dobson et al., 2013).

Pour le vaccin nonavalent, une étude internationale de non-infériorité incluant 1518 participants a démontré que la réponse immunologique chez les garçons et les filles âgés de 9 à 14 ans était non inférieure à celle d'un schéma à 3 doses chez les adolescentes et les jeunes femmes (Iversen et al., 2016). La persistance des taux d'Ac et l'efficacité clinique induite par ce schéma à deux doses doivent encore être établies.

2.3 Historique et impact des programmes de vaccination

Les programmes de vaccination contre le HPV pour les jeunes filles ont été initiés depuis 2007 dans différents pays.

Une revue systématique et une méta-analyse portant sur les données de 9 pays à haut revenu couvrant 140 millions de personnes/année démontre, au niveau de la population, une diminution de la prévalence des infections et de celle des verrues génitales enregistrées au cours des 4 années suivant l'introduction du programme. Pour les pays où la couverture vaccinale des jeunes filles est de 50%, les infections à HPV 16 et 18 ont diminué de 68% et les verrues génitales de 61% chez les filles de 13 à 19 ans. Lorsque la couverture vaccinale des jeunes filles est élevée, un effet est observé chez les jeunes garçons et chez les femmes de 20-39 ans, démontrant l'immunité de groupe (herd immunity) dans la population (Drolet et al., 2015).

Les programmes basés sur une vaccination des adolescentes réalisées par les services de médecine scolaire ont un effet plus immédiat car ils obtiennent plus rapidement de hauts taux de vaccination comme c'est le cas en Australie, Nouvelle Zélande et en Angleterre.

En Belgique, l'étude SEHIB (Surveillance effects of HPV Immunisation in Belgium) a pour objectifs 1) de mesurer la prévalence de l'infection HPV et des lésions cytologiques du col de l'utérus à l'initiation de la vaccination, 2) d'estimer la couverture vaccinale HPV et 3) de mesurer l'impact de la vaccination sur le poids de l'infection à HPV et des lésions cervicales. Les programmes de vaccination des jeunes filles (11-14 ans) ont débuté en 2010-2011 en Flandre (qHPV de 2010 à 2014; bHPV de 2014 à 2018) et en 2011 en Fédération Wallonie Bruxelles suivant un schéma à 3 doses avec le vaccin bHPV. Les couvertures vaccinales sont très élevées en Flandre (89,5% en 2016) et plus faible en FWB (29% en 2012-2013). Depuis 2014, un schéma à 2 doses a été adopté. L'étude SEHIB a démontré l'efficacité de la vaccination chez les femmes de moins de 30 ans et plus particulièrement dans le groupe d'âge 18-19 ans (Arbyn et al., 2016).

2.4 Effets indésirables et données belges du programme de surveillance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les trois vaccins (bHPC, qHPV et 9HPV) sont des réactions au site d'injection (rapportées chez près de 80% des vaccinés dans premiers jours suivant une vaccination) et des céphalées (rapportées chez 13 à 15% des vaccinés dans les 15 jours post vaccination).

Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère ou modérée et se résolvent spontanément.

Dans toutes les études de suivi, la survenue d'effets indésirables sévères a été semblable dans les groupes vaccinés et contrôles pour le bHPV et qHPV (Denny et al., 2013).

Depuis l'introduction des vaccins, aucun décès survenu au décours d'une vaccination n'a pu lui être attribué (Stillo et al., 2015).

Une revue systématique des effets indésirables a conclu que la survenue chez les jeunes filles vaccinées de deux syndromes rares, le Syndrome Dououreux Régional Complexe (SDRC) et le Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale (STOP) ne différaient pas de l'incidence dans la population générale (EMA).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf

Le suivi d'une cohorte de près de 700.000 jeune filles vaccinées au Danemark et en Suède n'a pas trouvé d'évidence permettant de démontrer une association entre la vaccination qHPV et des effets indésirables tels que maladies autoimmunes, neurologiques ou de thromboses veineuses (Arnheim-Dahlström et al., 2013).

Une analyse par cluster dans la banque de données de l'OMS des effets indésirables suspectés « Vigibase® » confirme que l'association entre la vaccination HPV et ces effets indésirables rares demeure incertaine (Chandler et al., 2016).

Pour une description complète des effets indésirables, il faut se référer à la notice pour le public de l'AFMPS et aux données générales du CBIP concernant les vaccins Cervarix®, Gardasil® et Gardasil® 9 :

<http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices>
http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm

2.5 Contre-indications et précautions particulières

Comme pour tout vaccin, les vaccins HPV ne peuvent être administrés en cas de réaction allergique grave démontrée à l'égard d'un des composants du vaccin ou après administration d'une dose précédente.

La sécurité des vaccins HPV durant la grossesse a été évaluée dans le suivi des études cliniques de phase III.

Pour le qHPV, en combinant 5 études de phase III, une grossesse est survenue chez 1796 femmes « vaccinées » et chez 1824 femmes des groupes « placebo ». L'issue des 2008 grossesses survenues dans les groupes « femmes vaccinées » et celle des 2029 survenues dans les groupes placebo ont été enregistrées. Les proportions de grossesse se terminant par une naissance, une perte fœtale ou un avortement spontané ont été identiques dans les 2 groupes (Garland et al., 2009).

Pour le vaccin bHPV, pour 3599 femmes ayant été vaccinées après conception, un risque augmenté n'a pu être démontré par rapport au groupe contrôle ayant reçu une vaccination hépatite A. 92% des femmes vaccinées par bHPV ont accouché à terme, 10% ont fait une fausse couche et 0,8% ont accouché d'un mort-né. Ces proportions ont été comparables pour le groupe contrôle vacciné par le vaccin hépatite A (Wacholder et al., 2010).

L'administration de vaccin HPV pendant la grossesse n'est pas recommandée. Cependant, si une femme enceinte est vaccinée accidentellement, il n'y a pas lieu d'interrompre la grossesse. Il est toutefois recommandé de compléter le schéma vaccinal contre le HPV après l'accouchement.

Les femmes allaitantes peuvent recevoir le vaccin HPV, si nécessaire.

2.6 Mode d'administration et dosage

Tous les vaccins HPV (bHPV, qHPV et 9HPV) doivent être administrés par voie intramusculaire.

Pour les adolescents (garçons et filles) entre 9 et 14 ans inclus, un schéma en deux doses de 0,5 ml à 0-6 mois ou 0-12 mois est recommandé pour les vaccins.

Pour ce schéma en 2 doses, la deuxième dose doit être administrée dans un délai de 5 à 13 mois. Si cet intervalle est plus long, il faut administrer une troisième dose.

Pour les sujets de plus de 15 ans, un schéma en trois doses est recommandé.

Gardasil® et Gardasil® 9 doivent être administrés par voie intramusculaire en 3 doses de chacune 0,5 ml selon le schéma 0, 2, 6 mois.

Cervarix® est recommandé pour une administration intramusculaire en 3 doses de chacune 0,5 ml, selon un schéma 0, 1, 6 mois.

Pour les schémas en 3 doses, il faut respecter un intervalle minimum de 4 semaines entre la première et la deuxième dose et minimum 12 semaines entre la deuxième et la troisième dose.

Pour les trois vaccins, des intervalles plus longs entre la première et la deuxième dose ou entre la deuxième dose et la troisième induisent une réponse immunitaire supérieure.

Pour les sujets immunodéprimés y compris les enfants de moins de 16 ans, il n'existe aucune donnée sur des schémas en 2 doses. La prudence veut donc que l'on recommande chez tout sujet immunodéprimé (greffé ou VIH-positif) des schémas en 3 doses en attendant plus de données sur des schémas en 2 doses.

Un schéma initié avec un vaccin donné doit être préférentiellement terminé avec le même vaccin, sauf si le schéma est complètement ré-initié.

Un schéma interrompu ne doit pas être recommencé. Le nombre de doses recommandées pour le schéma se base sur l'âge auquel la première dose a été administrée. Le vaccin 9HPV peut être utilisé pour poursuivre ou compléter toute vaccination initiée avec le bHPV ou le qHPV.

Pour les sujets qui ont été adéquatement vaccinés avec le bHPV ou le qHPV, il n'y a pas de recommandation concernant une vaccination supplémentaire avec le 9HPV.

2.7 Compatibilité avec d'autres vaccinations

Lors de l'administration simultanée de vaccins bHPV ou qHPV aux vaccins diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite A, hépatite B, polio et au vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque (MenACWY-CRM), la réponse immunologique pour le HPV n'est pas inférieure. Pour une étude, la non-infériorité de réponse pour les antigènes pertussiques (Pertactine et FHA) n'a pas été démontrée lors de l'administration le même jour des trois vaccins, DTpa, MCV4 (méningocoque ACWY) et HPV. Cette infériorité est vraisemblablement liée à l'administration concomitante du MCV4. L'administration concomitante peut augmenter la douleur et le gonflement au site d'injection.

L'ensemble de ces études sont des études ouvertes qui peuvent présenter des biais d'observation (Noronha et al., 2014).

Pour le vaccin 9HPV, l'administration concomitante avec les vaccins dTpa et MCV4 a été bien tolérée et aucune interférence entre les réponses immunitaires aux différents vaccins n'a été enregistrée (Schilling et al., 2015).

Aucune donnée n'a été publiée en ce qui concerne l'administration concomitante avec les vaccins RRO ou influenza.

2.8 Facteurs co déterminants du succès d'une politique de vaccination HPV

Les programmes de vaccination HPV ont d'abord été mis en œuvre pour la vaccination des jeunes femmes en vue de la prévention du cancer du col de l'utérus.

Depuis le début, il a été établi que le succès d'une vaccination généralisée contre le HPV dépend également de facteurs psychosociaux, tels que (Zimet et al., 2006) :

- La méconnaissance du public et des professionnels du rapport entre cancer du col utérin et infection HPV ;
- L'acceptation par les parents que leur enfant se fasse vacciner contre une affection associée au contact sexuel ;
- La crainte que le comportement sexuel des jeunes ne se modifie en raison de la protection conférée par le vaccin ;
- La réserve générale des professionnels à l'égard d'une discussion relative à la sexualité et aux infections sexuellement transmissibles avec les jeunes.

En raison du manque de connaissances, tant du public que des professionnels, il faut accorder beaucoup d'attention à l'information et la communication au sujet du HPV et des vaccins HPV, et concernant ce qu'ils permettent ou non d'atteindre. Il n'existe pas une seule manière pour bien le faire, mais une panoplie de possibilités (Sherris et al., 2006).

3 Elargissement des indications vaccinales HPV

Le CSS préconise d'élargir la prévention vaccinale contre les infections à papillomavirus humain au-delà de la prévention du cancer du col de l'utérus, à tous les autres cancers pour lesquels le HPV est impliqué, ainsi qu'à la prévention des verrues anogénitales en raison de leur morbidité.

Les vaccins bivalent (bHPV) et quadrivalent (qHPV) ont, chez les jeunes filles et les jeunes femmes « naïves », une efficacité de 90% pour les deux types HPV (16 et 18) qui représentent environ 74% des cas du cancer du col de l'utérus en Europe. Dans cette même population « naïve », le vaccin nonavalent (9HPV) a, de plus, une efficacité de 96% sur 5 types supplémentaires de HPV qu'il contient. Il pourrait ainsi offrir, aux sujets « naïfs », une protection contre les types HPV liés à environ 90% des cancers du col de l'utérus.

Chez les jeunes filles/jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans, indépendamment de leur statut HPV avant la vaccination (naïves et non-naïves), la protection contre les infections persistantes de six mois des HPV 16/18 et des lésions de type CIN2 et CIN3, était de 45 - 60%.

La prévention efficace des verrues génitales est réalisée seulement avec les vaccins qHPV et 9HPV.

3.1 Vaccination prophylactique généralisée des adolescents de 9 à 14 ans inclus

Le CSS recommande la vaccination prophylactique généralisée chaque année d'une cohorte de jeunes filles et de jeunes garçons d'un âge compris entre 9 et 14 ans inclus avec 2 doses de vaccin HPV adapté.

Afin de pouvoir garantir une couverture vaccinale maximale dans cette tranche d'âge, il est souhaitable d'organiser cette vaccination au travers du système de médecine scolaire :

- La médecine scolaire transmet les informations et propose la vaccination anti-HPV au niveau scolaire adéquat en fonction des choix faits par les programmes de vaccination des communautés
- Le libre choix du vaccinateur est laissé aux parents
- Le schéma complet est clôturé au cours de la même année scolaire

La généralisation de la vaccination aux jeunes filles et aux garçons a pour objectifs :

- De protéger les femmes et les hommes des lésions précancéreuses dus aux types HPV contenu dans le vaccin
- De protéger les femmes des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus et de l'oropharynx dus aux types HPV contenus dans le vaccin
- De protéger les hommes des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx dus aux types HPV contenus dans le vaccin.
- D'accélérer le contrôle des virus HPV circulant dans la population et d'augmenter l'immunité de groupe dans la population en général
- De respecter le principe d'équité entre les deux sexes

La vaccination doit en outre s'insérer dans des initiatives de promotion de la santé concernant la vie sexuelle et affective et l'autonomie des jeunes.

3.1.1 *Vaccination généralisée des jeunes filles*

Les femmes paient le plus lourd tribut aux pathologies liées à l'HPV. Le but premier de la vaccination prophylactique HPV est de les protéger des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus. On estime que la vaccination des jeunes filles permet non seulement une diminution des cancers chez les femmes mais aussi de façon moins marquée chez les hommes hétérosexuels (Audisio et al., 2016). Une couverture vaccinale de 70% chez les jeunes filles diminue la circulation des virus HPV.

3.1.2 *Vaccination généralisée des jeunes garçons*

Les raisons de vacciner les adolescents reposent sur le fait que 25% de tous les cancers liés à l'HPV (carcinome anal, cancer de la tête et du cou, cancer du pénis) surviennent chez les hommes (Arbyn et al, 2011). Ces cancers sont principalement liés au HPV 16 et contrairement au cancer du col, il n'existe pas pour eux de méthode de dépistage facile et fiable. Bien que moins fréquents, ils peuvent être évités par la vaccination.

Les verrues génitales sont en augmentation chez les hommes, elles sont prévenues par la vaccination.

Les hommes constituent un réservoir des virus HPV, ils sont le plus souvent asymptomatiques.

On estime que la vaccination des hommes aura un effet accru sur la réduction des cancers chez les femmes (Audisio et al., 2016).

L'immunité de groupe est plus importante lorsque les filles et les garçons sont vaccinés.

La vaccination des garçons permet de les protéger avant tout rapport sexuel, hétéro mais surtout homosexuel. La circulation des virus HPV est plus élevée dans la population homosexuelle et la fréquence des cancers anaux y est élevée.

3.2 Vaccination de rattrapage des jeunes femmes et hommes de 15 à 26 ans inclus

La fréquence des contacts sexuels chez les adolescents et les jeunes femmes et hommes augmente avec l'âge et, parallèlement à cela, le risque d'infection par un ou plusieurs types de HPV contenus dans le vaccin. L'efficacité du vaccin HPV diminue avec l'âge chez les sujets sexuellement actifs.

La vaccination des adolescents et adultes de 15 à 26 ans inclus, qui n'ont pas bénéficié de la vaccination prophylactique généralisée, peut être proposée, sur base individuelle, par le médecin traitant suivant un schéma en trois doses (0,1 ou 2 et 6 mois).

L'efficacité de cette vaccination pourra être maximale chez les sujets qui ne sont pas encore sexuellement actifs. Chez les sujets sexuellement actifs, qui peuvent déjà avoir été infectés par l'un ou plusieurs HPV contenus dans le vaccin, la décision de vacciner doit aller de pair avec une information signalant que le vaccin ne peut garantir la protection que contre les types HPV vaccinaux non acquis. Ces sujets n'auront qu'un bénéfice partiel de cette vaccination.

Sur base des données actuelles, le CSS ne recommande pas de typage HPV dans le cadre de l'indication de la vaccination.

3.3 Vaccination des immunodéprimés

L'immunodépression cellulaire telle qu'on la retrouve dans l'infection par le VIH ou chez les patients transplantés est un facteur de risque qui accroît de manière significative l'acquisition et la persistance d'infection par HPV ainsi que la prévalence et l'incidence des condylomes, des lésions dysplasiques et cancéreuses induites par HPV. L'évolution des lésions induites par HPV est nettement péjorée chez ces patients en raison de la moins bonne réponse au traitement et à un taux de récurrence accru. Toutes ces données soulignent que cette population pourrait particulièrement bénéficier d'une vaccination HPV suivant un schéma à 3 doses (Konopnicki et al., 2013)

3.3.1 *Patients transplantés*

Il existe peu de littérature étudiant la vaccination contre HPV chez les transplantés mais en raison de la lourdeur des pathologies induites par HPV chez ces patients et par analogie avec d'autres patients ayant une immunité cellulaire abaissée comme les patients VIH-positifs où la littérature est plus abondante, il est recommandé de les vacciner contre HPV avec un schéma en trois doses (Danziger-Isakov et al., 2013).

La réponse au vaccin juste après la transplantation est médiocre suggérant qu'il est préférable de vacciner avant la transplantation ou 3 à 6 mois après la transplantation.

3.3.2 *Patients vivant avec le VIH*

Il existe plusieurs études démontrant la bonne immunogénicité des vaccins contre HPV et une excellente tolérance chez les patients séropositifs. Les études d'efficacité clinique sont en cours. En raison de la lourdeur des pathologies induites par HPV chez les patients VIH-positifs, il est donc recommandé de vacciner les patients séropositifs des deux sexes contre HPV avec un schéma en trois doses. Le vaccin quadrivalent a l'avantage de protéger contre les condylomes, le bivalent confère un taux d'anticorps plus élevé mais on ne connaît pas la corrélation possible avec une meilleure activité clinique ; le vaccin nonavalent permet une couverture contre plus de génotypes à haut risque non-16 ni 18 dont souffrent plus fréquemment les patients VIH-positifs.

3.4 Vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes

Il existe plusieurs arguments en faveur de leur vaccination :

Les HSH sont plus souvent infectés par HPV et souffrent plus fréquemment de lésions dysplasiques et cancéreuses en particulier au niveau anal (voir épidémiologie).

La vaccination jusqu'à 26 ans compris a prouvé être efficace contre l'infection par HPV et les dysplasies anales de haut grade (Giuliano et al., 2011).

Ils ne bénéficient pas de l'éventuelle protection offerte par la vaccination des femmes.

Il existe une étude démontrant le coût-bénéfice de vacciner les HSH (Kim 2010).

Il a été démontré que l'infection par HPV préalable favorise l'infection par VIH chez les HSH (Chin-Hong et al., 2009) mais aussi chez les hommes hétéros et les femmes (Houlihan et al., 2012). Les HSH constituent le premier groupe touché par l'infection par VIH dans les pays industrialisés. En Belgique, malgré les nombreuses campagnes de prévention, le nombre de HSH infectés par le VIH est aussi en augmentation depuis plusieurs années. Ceci démontre l'échec des moyens de protection traditionnel comme le préservatif. Il faut donc multiplier et diversifier les moyens de prévention tels que vacciner contre le HPV afin de réduire le risque d'être ultérieurement infecté par VIH.

VI REFERENCES

Anderson, T. A., V. Schick, D. Herbenick, B. Dodge, et J. D. Fortenberry. « A Study of Human Papillomavirus on Vaginally Inserted Sex Toys, before and after Cleaning, among Women Who Have Sex with Women and Men ». *Sexually Transmitted Infections* 2014;90 (7): 529-31.

Apter, Dan, Cosette M. Wheeler, Jorma Paavonen, Xavier Castellsagué, Suzanne M. Garland, S. Rachel Skinner, Paulo Naud, et al. « Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial ». *Clinical and Vaccine Immunology : CVI* 2015;22 (4): 361-73.

Arbyn M, Benoy I, Simoens C and al. Prevalence distribution of Human Papillomavirus Types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Markers Prev* 2009; 18(1):321-330.

Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38:189-197
Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007a;18(10):1708-15.

Arbyn, Marc, Davy Vanden Broeck, Ina Benoy, Johannes Bogers, Christophe Depuydt, Marleen Praet, Philippe De Sutter, et al. « Surveillance of effects of HPV vaccination in Belgium ». *Cancer Epidemiology* 2016;41:152-58.

Arbyn, Marc, Massimo Tommasino, Christophe Depuydt, et Joakim Dillner. « Are 20 Human Papillomavirus Types Causing Cervical Cancer? » *The Journal of Pathology* 2014;234 (4): 431-35.

Arbyn, M., Van Casteren, V., and Van Hoof, E. Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Anno 2011. PHS Report 2010/010, 1-118. 2011. Brussels, Scientific Institute of Public Health (WIV-ISP).

Arnheim-Dahlström, Lisen, Björn Pasternak, Henrik Svanström, Pär Sparén, et Anders Hviid. « Autoimmune, Neurological, and Venous Thromboembolic Adverse Events after Immunisation of Adolescent Girls with Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Denmark and Sweden: Cohort Study ». *BMJ* 2013;347:f5906.

Audisio, Riccardo A., Giancarlo Icardi, Andrea M. Isidori, Carlo A. Liverani, Alberto Lombardi, Luciano Mariani, Francesco Saverio Mennini, et al. « Public health value of universal HPV vaccination ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016;97 (janvier): 157-67.

Barzon, Luisa, Laura Squarzon, Serena Masiero, Monia Pacenti, Giorgia Marcati, Barbara Mantelli, Liliana Gabrielli, et al. « Neutralizing and cross-neutralizing antibody titres induced by bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines in the target population of organized vaccination programmes ». *Vaccine* 2014;32(41): 5357-62.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32S:S16-S24.

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-65.

Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 19 April 2017.*

Brown, Darron R., Susanne K. Kjaer, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M. Wheeler, Gonzalo Perez, et al. « The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-like Particle Vaccine on Infection and Disease due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16-26 Years ». *The Journal of Infectious Diseases* 2009;199 (7): 926-35.

Bruggink, Sjoerd C., Just A. H. Eekhof, Paulette F. Egberts, Sophie C. E. van Blijswijk, Willem J. J. Assendelft, et Jacobijn Gussekloo. « Natural Course of Cutaneous Warts Among Primary Schoolchildren: A Prospective Cohort Study ». *Annals of Family Medicine* 2013;11 (5): 437-41.

Bruni, Laia, Mireia Diaz, Xavier Castellsagué, Elena Ferrer, F. Xavier Bosch, et Silvia de Sanjosé. « Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings ». *The Journal of Infectious Diseases* 2010;202 (12): 1789-99.

Bucchi, Dania, Fabrizio Stracci, Nicola Buonora, et Giuseppe Masanotti. « Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: A review ». *World Journal of Gastroenterology* 2016;22 (33): 7415-30.

Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection (Chapter 6 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006*). *Vaccine* 2006;24(S3):S53-S61.

Burchell, Ann N., Rachel L. Winer, Silvia de Sanjosé, et Eduardo L. Franco. « Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection ». *Vaccine, HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer* 2006;24, Supplement 3 (aôùt): S52-61.

Buysse, A. e.a. (2014). *Sexpert: seksuele gezondheid in Vlaanderen: valorisatierapport*. Gent: Academia.

Callegari ET, Tabrizi SN, Pyman J, Saville M, Cornall AM, Brotherton JM, Garland SM. How best to interpret mixed human papillomavirus genotypes in high-grade cervical intraepithelial neoplasia lesions. *Vaccine*. 2014;32(32):4082-8.

Campbell CM, Messina JL, Stoler MH, Jukic DM, Tommasino M, Gheit T et al. Cutaneous human papillomavirus types detected on the surface of male external genital lesions: a case series within the HPV Infection in Men Study. *J Clin Virol*. 2013 Dec;58(4):652-9.

Carrilho C, Gouveia P, Yokohama H, Lopes JM, Lunet N, Ferro J, et al. Human papillomaviruses in intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a study from Mozambique. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Nov;22(6):566-8.

Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis* 1996;174:927-36.

Castellsagué, X., A. R. Giuliano, S. Goldstone, A. Guevara, O. Mogensen, J. M. Palefsky, T. Group, et al. « Immunogenicity and Safety of the 9-Valent HPV Vaccine in Men ». *Vaccine* 2015;33 (48): 6892-6901.

Castellsagué, X., N. Muñoz, P. Pitisuttithum, D. Ferris, J. Monsonego, K. Ault, J. Luna, et al. « End-of-Study Safety, Immunogenicity, and Efficacy of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine in Adult Women 24-45 Years of Age ». *British Journal of Cancer* 2011;105 (1): 28-37.

Castle PE, Schiffman MA, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191:1808-16.

Chandler, Rebecca E., Kristina Juhlin, Jonas Fransson, Ola Caster, I. Ralph Edwards, et G. Niklas Norén. « Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase® ». *Drug Safety* 2016; septembre,:1-10.

Chaturvedi, Anil K., Margaret M. Madeleine, Robert J. Biggar, et Eric A. Engels. « Risk of Human Papillomavirus-Associated Cancers among Persons with AIDS ». *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101 (16): 1120-30.

Chaturvedi AK, Graubard BI, Pickard RK, Xiao W, Gillison ML. High-risk oral human papillomavirus load in the US population, National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *J Infect Dis*. 2014 Aug 1;210(3):441-7.

Chin-Hong, Peter V., Marla Husnik, Ross D. Cranston, Grant Colfax, Susan Buchbinder, Maria Da Costa, Teresa Darragh, et al. « Anal Human Papillomavirus Infection Is Associated with HIV Acquisition in Men Who Have Sex with Men ». *AIDS (London, England)* 2009;23 (9): 1135-42.

Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarelle S et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005b;366:991-998.

Clifford, Gary, Silvia Franceschi, Mireia Diaz, Nubia Muñoz, et Luisa Lina Villa « Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases ». *Vaccine, HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer* 2006; 24, Supplement 3 (août): S26-34.

Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.

CSS 8367 – Vaccination contre les infections causes par le papillomavirus humain. Mai 2007.

Daling JR, Sherman KJ. Cancers of vulva and vagina. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 1996:1117-29.

Danziger-Isakov, L., D. Kumar, et AST Infectious Diseases Community of Practice. « Vaccination in Solid Organ Transplantation ». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013;13 Suppl 4 (mars): 311-17.

de Koning MN, Quint KD, Bruggink SC, Gussekloo J, Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MC, et al. High prevalence of cutaneous warts in elementary school children and the ubiquitous presence of wart-associated human papillomavirus on clinically normal skin.

Br J Dermatol. 2015;172(1):196-201.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.

De Vuyst, Hugo, Gary Clifford, Ni Li, et Silvia Franceschi. « HPV Infection in Europe ». *European Journal of Cancer* 2009;45 (15): 2632-39.

Denny, Lynette, Bronwyn Hendricks, Chivaugn Gordon, Florence Thomas, Marjan Hezareh, Kurt Dobbelaere, Christelle Durand, Caroline Hervé, et Dominique Descamps. « Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study ». *Vaccine* 2013;31 (48): 5745-53.

Dillner J, Kjær SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.

Dobson, Simon R. M., Shelly McNeil, Marc Dionne, Meena Dawar, Gina Ogilvie, Mel Krajden, Chantal Sauvageau, et al. « Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 2013;309 (17): 1793-1802.

Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. *Curr Opin Virol.* 2013 Aug;3(4):416-21.

Draper, Eve, Sara L. Bissett, Rebecca Howell-Jones, Pauline Waight, Kate Soldan, Mark Jit, Nicholas Andrews, Elizabeth Miller, et Simon Beddows. « A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls ». *PLoS ONE* 2013;8 (5).

Drolet, Mélanie, Élodie Bénard, Marie-Claude Boily, Hammad Ali, Louise Baandrup, Heidi Bauer, Simon Beddows, et al. « Population-Level Impact and Herd Effects Following Human Papillomavirus Vaccination Programmes: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet. Infectious Diseases* 2015;15 (5): 565-80.

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-56.

Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biosy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Scie USA* 1983;80:3812-3815.

Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: Follow-up from Months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1343-58.

EUCAN 2012, <http://eco.iarc.fr/EUCAN>

Ellerbrock, T. V., M. A. Chiasson, T. J. Bush, X. W. Sun, D. Sawo, K. Brudney, et T. C. Wright. « Incidence of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected Women ». *JAMA* 2000;283 (8): 1031-37.

Ferris, Daron, Rudiwilai Samakoses, Stan L. Block, Eduardo Lazcano-Ponce, Jaime Alberto Restrepo, Keith S. Reisinger, Jesper Mehlsen, et al. « Long-Term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine ». *Pediatrics* 2014;134 (3): e657-65.

FUTURE I/II Study Group, Joakim Dillner, Susanne K. Kjaer, Cosette M. Wheeler, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, et al. « Four Year Efficacy of Prophylactic Human Papillomavirus Quadrivalent Vaccine against Low Grade Cervical, Vulvar, and Vaginal Intraepithelial Neoplasia and Anogenital Warts: Randomised Controlled Trial ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2010;341: c3493.

Garland, Suzanne M., Kevin A. Ault, Stanley A. Gall, Jorma Paavonen, Heather L. Sings, Karen L. Ciprero, Alfred Saah, et al. « Pregnancy and Infant Outcomes in the Clinical Trials of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18 Vaccine: A Combined Analysis of Five Randomized Controlled Trials ». *Obstetrics and Gynecology* 2009;114 (6): 1179-88.

Gilles, Christine, Yannick Manigart, Deborah Konopnicki, Patricia Barlow, et Serge Rozenberg. « Management and Outcome of Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesions: A Study of Matched Cases according to HIV Status ». *Gynecologic Oncology* 2005;96 (1): 112-18.

Giuliano, Anna R., Guillermo Tortolero-Luna, Elena Ferrer, Ann N. Burchell, Silvia de Sanjose, Susanne Kruger Kjaer, Nubia Muñoz, Mark Schiffman, et F. Xavier Bosch. 2008. « Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions ». *Vaccine, Prevention of Cervical Cancer: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening*, 26, Supplement 10 (août).

Giuliano, Anna R, Ji-Hyun Lee, William Fulp, Luisa L Villa, Eduardo Lazcano, Mary R Papenfuss, Martha Abrahamsen, et al. « Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study ». *Lancet* 2011;377 (9769): 932-40.

Giuliano, Anna R., Joel M. Palefsky, Stephen Goldstone, Edson D. Moreira, Mary E. Penny, Carlos Aranda, Eftyhia Vardas, et al. « Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males ». *The New England Journal of Medicine* 2011;364 (5): 401-11.

GLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr>

Gosmann C, Mattarollo SR, Bridge JA, Frazer IH, Blumenthal A. IL-17 suppresses immune effector functions in human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia. *J Immunol.* 2014;193(5):2248-57.

Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-2063.

Guan, Peng, Rebecca Howell-Jones, Ni Li, Laia Bruni, Silvia de Sanjosé, Silvia Franceschi, et Gary M. Clifford. « Human Papillomavirus Types in 115,789 HPV-Positive Women: A Meta-Analysis from Cervical Infection to Cancer ». *International Journal of Cancer* 2012;131 (10): 2349-59.

Hariri, Susan, Elizabeth R. Unger, Sean Schafer, Linda M. Niccolai, Ina U. Park, Karen C. Bloch, Nancy M. Bennett, et al. « HPV Type Attribution in High-Grade Cervical Lesions: Assessing the Potential Benefits of Vaccines in a Population-Based Evaluation in the United States ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2015;24 (2): 393-99.

Hariri, Susan, et Lee Warner. « Condom Use and Human Papillomavirus in Men ». *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208 (3): 367-69.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. 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* 2006;367(9518):1247-55.

Haupt, Richard M., Cosette M. Wheeler, Darron R. Brown, Suzanne M. Garland, Daron G. Ferris, Jorma A. Paavonen, Matti O. Lehtinen, et al. « Impact of an HPV6/11/16/18 L1 Virus-like Particle Vaccine on Progression to Cervical Intraepithelial Neoplasia in Seropositive Women with HPV 16/18 Infection ». *International Journal of Cancer* 2011;129 (11): 2632-42.

Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gyn Cancer* 2002;12:235-236.

Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson PJ, Zhu X, et al. Genital and extra-genital warts increase the risk of asymptomatic genital human papillomavirus infection in men. *Sex Transm Infect.* 2011 Aug;87(5):391-5.

Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Concepcion Bratti M et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. *JAMA* 2007;298:743-753.

Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110-6.

Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.

Houlihan, Catherine F., Natasha L. Larke, Deborah Watson-Jones, Karen K. Smith-McCune, Stephen Shiboski, Patti E. Gravitt, Jennifer S. Smith, Louise Kuhn, Chunhui Wang, et Richard Hayes. « Human Papillomavirus Infection and Increased Risk of HIV Acquisition. A Systematic Review and Meta-Analysis ». *AIDS (London, England)*2012; 26 (17): 2211-22.

http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology/epidemiology.htm

Hublet A., Deforche B. (2016). *Studie Jongeren en Gezondheid 2014*. Gent: Vakgroep Maatschappelijke gezondheidkunde.

IARC HPV Working Group. 2014. Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304971/>.

IARC Monograph Working Group, zur Hausen H, Arbyn M, Villa L, Franco EL, et al. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 90: Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research in Cancer, 2007
IARC. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. Lyon: IARC Press, 2005.

Ilmarinen T1, Auvinen E, Hiltunen-Back E, Ranki A, Aaltonen LM, Pitkäranta A. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 ;269(11):2367-71.

International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118:1481-95.

Iversen, Ole-Erik, Maria Jose Miranda, Angels Uljed, Terje Soerdal, Erica Lazarus, Kulkanya Chokephaibulkit, Stan L. Block, et al. « Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women ». *JAMA* 2016, novembre.

Joura, Elmar A., Anna R. Giuliano, Ole-Erik Iversen, Celine Bouchard, Constance Mao, Jesper Mehlsen, Edson D. Moreira, et al. « A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women ». *The New England Journal of Medicine* 2015; 372 (8): 711-23.

Joura, Elmar A., Suzanne M. Garland, Jorma Paavonen, Daron G. Ferris, Gonzalo Perez, Kevin A. Ault, Warner K. Huh, et al. « Effect of the Human Papillomavirus (HPV) Quadrivalent Vaccine in a Subgroup of Women with Cervical and Vulvar Disease: Retrospective Pooled Analysis of Trial Data ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2012;344 (mars): e1401.

Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:476-482.

Kahn, Jessica A., Jiahong Xu, Bill G. Kapogiannis, Bret Rudy, René Gonin, Nancy Liu, Craig M. Wilson, Carol Worrell, et Kathleen E. Squires. « Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;57 (5): 735-44.

Kang, Woo Dae, Ho Sun Choi, et Seok Mo Kim. « Is Vaccination with Quadrivalent HPV Vaccine after Loop Electrosurgical Excision Procedure Effective in Preventing Recurrence in Patients with High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2-3)? » *Gynecologic Oncology* 2013;130 (2): 264-68.

Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Human papillomavirus genotypes in male genitalia and their concordance among pregnant spouses participating in the finnish family HPV study. *J Sex Med* 2011 Sep;8(9):2522-3.1

Khan MJ et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.

Kjaer, Susanne K., Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M. Wheeler, Gonzalo Perez, Darron R. Brown, et al. « A Pooled Analysis of Continued Prophylactic Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine against High-Grade Cervical and External Genital Lesions ». *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)* 2009; 2 (10): 868-78.

Kofoed, Kristian, Christina Norrbom, Ola Forslund, Charlotte Møller, Ligita P. Frøding, Anders Elm Pedersen, Algirdas Markauskas, et al. « Low Prevalence of Oral and Nasal Human Papillomavirus in Employees Performing CO₂-Laser Evaporation of Genital Warts or Loop Electrode Excision Procedure of Cervical Dysplasia ». *Acta Dermato-Venereologica* 2015;95 (2): 173-76.

Kofoed K, Sand C, Forslund O, Madsen K. Prevalence of human papillomavirus in anal and oral sites among patients with genital warts. *Acta Derm Venereol.* 2014 Mar;94(2):207-11.

Kojic, Erna Milunka, Minhee Kang, Michelle S. Cespedes, Triin Umbleja, Catherine Godfrey, Reena T. Allen, Cynthia Firnhaber, et al. « Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Women ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;59 (1): 127-35.

Konopnicki D. Thèse "Infection with high risk Human Papillomavirus (HRHPV) among HIV-positive women: epidemiology, natural history and impact of combined antiretroviral therapy ». ULB, June 2014.

Konopnicki, Deborah, Stephane De Wit, et Nathan Clumeck. « HPV and HIV coinfection: a complex interaction resulting in epidemiological, clinical and therapeutic implications ». *Future Virology* 2013;8 (9): 903-15.

Konopnicki, Deborah, Yannick Manigart, Christine Gilles, Patricia Barlow, Jérôme de Marchin, Francesco Feoli, Denis Larsimont, Marc Delforge, Stéphane De Wit, et Nathan Clumeck. « High-Risk Human Papillomavirus Infection in HIV-Positive African Women Living in Europe ». *Journal of the International AIDS Society* 2013;16 (février): 18023.

Konopnicki, Deborah, Yannick Manigart, Christine Gilles, Patricia Barlow, Jérôme De Marchin, Francesco Feoli, Marc Delforge, Nathan Clumeck, et Stéphane De Wit. « High-Risk Human Papillomavirus Genotypes Distribution in a Cohort of HIV-Positive Women Living in Europe: Epidemiological Implication for Vaccination against Human Papillomavirus ». *AIDS (London, England)* 2016; 30 (3): 425-33.

Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis* 2004;31:748-752.

Koutsky LA1, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002 ; 21;645-51.

Krajden, Mel, Darrel Cook, Amanda Yu, Ron Chow, Wendy Mei, Shelly McNeil, Deborah Money, et al. « Human Papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 Antibody Responses Measured by Pseudovirus Neutralization and Competitive Luminex Assays in a Two- versus Three-Dose HPV Vaccine Trial ». *Clinical and Vaccine Immunology* 2011; 18 (3): 418-23.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck SCCs worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-475.

Kumar, D., E. R. Unger, G. Panicker, P. Medvedev, L. Wilson, et A. Humar. « Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients ». *American Journal of Transplantation* 2013;13 (9): 2411-17.

Lacey CJN, Lowndes CN, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11-disease. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):S35-S41.

Lehtinen, Matti, Jorma Paavonen, Cosette M. Wheeler, Unnop Jaisamrarn, Suzanne M. Garland, Xavier Castellsagué, S. Rachel Skinner, 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 ». *The Lancet. Oncology* 2012;13 (1): 89-99. doi:10.1016/S1470-2045(11)70286-8.

Levin, Myron J., Anna-Barbara Moscicki, Lin-Ye Song, Terrence Fenton, William A. Meyer, Jennifer S. Read, Edward L. Handelsman, et al. « Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old ». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2010; 55 (2): 197-204.

Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer; human papillomavirus, and vaccination, *BMJ* 2005; 331:915-916 (<http://www.bmj.com/cgi/content/full/331/7522/915>).

Luyten J, Engelen B, Beutels P. The sexual ethics of HPV vaccination for boys. *HEC Forum.* 2014 Mar;26(1):27-42.

Machalek, Dorothy A., Mary Poynten, Fengyi Jin, Christopher K. Fairley, Annabelle Farnsworth, Suzanne M. Garland, Richard J. Hillman, et al. « Anal Human Papillomavirus Infection and Associated Neoplastic Lesions in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet. Oncology* 2012;13 (5): 487-500.

Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol J.* 2012;6:190-7.

Malagón, Talía, Mélanie Drolet, Marie-Claude Boily, Eduardo L. Franco, Mark Jit, Jacques Brisson, et Marc Brisson. « Cross-Protective Efficacy of Two Human Papillomavirus Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet Infectious Diseases* 2012;12 (10): 781-89.

Markowitz, Lauri E., Eileen F. Dunne, Mona Saraiya, Harrell W. Chesson, C. Robinette Curtis, Julianne Gee, Joseph A. Bocchini, Elizabeth R. Unger, et Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. « Human Papillomavirus Vaccination:

Massad, L. S., K. A. Riestler, K. M. Anastos, R. G. Fruchter, J. M. Palefsky, R. D. Burk, D. Burns, R. M. Greenblatt, L. I. Muderspach, et P. Miotti. 1999. « Prevalence and Predictors of Squamous Cell Abnormalities in Papanicolaou Smears from Women Infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group ». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1999; 21 (1): 33-41.

Merckx M., Lewi L., Arbyn M, Weyers S, Temmerman M, Vanden Broeck D. Transmission of carcinogenic HPV types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer* 2013;22(3):277-85.

Merckx M., Benoy I., Meyers J, Depuydt C, Weyers S, Temmerman M and Vandenbroeck D. High frequency of genital HPV infections and related cervical dysplasia in adolescent girls in Belgium. *Eur J Cancer Prev* 2014 Jul;23(4):288-93.

Merckx M, Weyers S, Arbyn M, Vanden Broeck D. Early effects of human papillomavirus vaccination in Belgium. *Eur J Cancer* 2015 Jul;24(4):340-2.

Mooij SH, Landén O, van der Klis FR, van der Sande MA, de Melker HE, Xiridou M et al. HPV seroconversion following anal and penile HPV infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Nov;23(11):2455-61.

Moreau N., de Smet P., Godin I. La santé des élèves de l'enseignement secondaire: résultats de l'enquête HBSC 2010 en Fédération Wallonie-Bruxelles. Service d'Information Promotion Éducation Santé (SIPES),ESP-ULB, Bruxelles, février 2013.

Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl.3):S42-S51.

Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.

Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the aetiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl. 3):1-10.

Nakashima K, Shigehara K, Kawaguchi S, Wakatsuki A, Kobori Y, Nakashima K et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men: a comparative study of infection by papillomavirus and other organisms, including *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, and *Ureaplasma spp.* *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 27;14:43.

Naud, Paulo S, Cecilia M Roteli-Martins, Newton S De Carvalho, Julio C Teixeira, Paola C de Borba, Nervo Sanchez, Toufik Zahaf, Gregory Catteau, Brecht Geeraerts, et Dominique Descamps. « Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10 (8): 2147-62.

Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(2):186-97.

Noronha, Alinea S., Lauri E. Markowitz, et Eileen F. Dunne. « Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration ». *Vaccine* 2014;32 (23): 2670-74. doi:10.1016/j.vaccine.2013.12.037.

Nygård, Mari, Alfred Saah, Christian Munk, Laufey Tryggvadottir, Espen Enerly, Maria Hortlund, Lara G. Sigurdardottir, Scott Vuocolo, Susanne K. Kjaer, et Joakim Dillner. « Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine ». *Clinical and Vaccine Immunology* : CVI 2015;22 (8): 943-48.

Olsson, Sven-Eric, Susanne K. Kjaer, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M. Wheeler, Gonzalo Perez, et al. « Evaluation of Quadrivalent HPV 6/11/16/18 Vaccine Efficacy against Cervical and Anogenital Disease in Subjects with Serological Evidence of Prior Vaccine Type HPV Infection ». *Human Vaccines* 2009;5 (10): 696-704.

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.

Pagliusi, Sonia R., et M. Teresa Aguado. « Efficacy and Other Milestones for Human Papillomavirus Vaccine Introduction ». *Vaccine* 2004;23 (5): 569-78.

Palefsky, Joel M., Anna R. Giuliano, Stephen Goldstone, Edson D. Moreira, Carlos Aranda, Heiko Jessen, Richard Hillman, et al. « HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia ». *The New England Journal of Medicine* 2011;365 (17): 1576-85.

Petäjä, Tiina, Court Pedersen, Airi Poder, Gitte Strauss, Gregory Catteau, Florence Thomas, Matti Lehtinen, et Dominique Descamps. « Long-Term Persistence of Systemic and Mucosal Immune Response to HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Preteen/Adolescent Girls and Young Women ». *International Journal of Cancer* 2011;129 (9): 2147-57.

Petäjä, Tiina, Heli Keränen, Tiina Karppa, Anna Kawa, Sirkku Lantela, Mari Siitari-Mattila, Helena Levänen, et al. « Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10-18 Years ». *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine* 2009;44 (1): 33-40.

Plummer M, Peto J, Franceschi S; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(11):2638-44.

Quint W, Jenkins D, Molijn A, Struijk L, van de Sandt M, Doorbar J, et al. One virus, one lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol*. 2012 May;227(1):62-71.

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ». *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 63 (RR-05): 1-30.

Reisinger, Keith S., Stan L. Block, Eduardo Lazcano-Ponce, Rudiwilai Samakoses, Mark T. Esser, Joanne Erick, Derek Puchalski, et al. « Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial ». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26 (3): 201-9.

Richel O, Quint KD, Lindeman J, van Noesel CJ, De Koning MN, van den Munckhof HA, et al. One lesion, one virus: individual components of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men contain a single HPV type. *J Infect Dis*. 2014;210(1):111-20.

Romanowski, Barbara, Tino F Schwarz, Linda Ferguson, Klaus Peters, Marc Dionne, Ulrich Behre, Karin Schulze, 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 ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 2 (1): 20-29.

Sahasrabuddhe, Vikrant V., Philip E. Castle, Stephen Follansbee, Sylvia Borgonovo, Diane Tokugawa, Lauren M. Schwartz, Thomas S. Lorey, et al. « Human Papillomavirus Genotype Attribution and Estimation of Preventable Fraction of Anal Intraepithelial Neoplasia Cases Among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men ». *The Journal of Infectious Diseases* 2013;207 (3): 392-401.

Schiller, John T., Patricia M. Day, et Rhonda C. Kines. « Current understanding of the mechanism of HPV infection ». *Gynecologic oncology* 2010;118 (1 Suppl): S12-17.

Schilling, Andrea, Mercedes Macias Parra, Maricruz Gutierrez, Jaime Restrepo, Santiago Ucros, Teobaldo Herrera, Eli Engel, et al. « Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines ». *Pediatrics* 2015;136 (3): e563-72.

Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine* 2006;24(S3):210-218

Sheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:727-746.

Silverberg, Michael J., Bryan Lau, Amy C. Justice, Eric Engels, M. John Gill, James J. Goedert, Gregory D. Kirk, et al. « Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54 (7): 1026-34.

Skinner, S. Rachel, Dan Apter, Newton De Carvalho, Diane M. Harper, Ryo Konno, Jorma Paavonen, Barbara Romanowski, et al. « Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases ». *Expert Review of Vaccines* 2016;15 (3): 367-87.

Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.

Stanley M. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol* 2006a;16:139-149.

Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006b;24 (Suppl. 1):16-22.

Stanley, Margaret A. « Human Papillomavirus Vaccines ». *Reviews in Medical Virology* 2006;16 (3): 139-49. doi:10.1002/rmv.498.

Stanley, Margaret, Ligia A. Pinto, et Connie Trimble. « Human Papillomavirus Vaccines--Immune Responses ». *Vaccine* 2012 ;30 Suppl 5 (novembre): F83-87.

Stanley, Margaret. 2006. « Immune Responses to Human Papillomavirus ». *Vaccine* 2006 ;24 Suppl 1 (mars): S16-22.

Stanley M. Perspective: Vaccinate boys too. *Nature*. 2012;488(7413):S10.

Steben, Marc, et Suzanne M. Garland. « Genital Warts ». *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2014 ;28 (7): 1063-73.

Steinau M, Saraiya M, Goodman MT, Peters ES, Watson M, Cleveland JL, et al. Human papillomavirus prevalence in oropharyngeal cancer before vaccine introduction, United States. *Emerg Infect Dis*. 2014 May;20(5):822-8.

Stillo, Michela, Paloma Carrillo Santistevé, et Pier Luigi Lopalco. « Safety of human papillomavirus vaccines: a review ». *Expert Opinion on Drug Safety* 2015;14 (5): 697-712.

Sturegård, Erik, Hanna Johansson, Johanna Ekström, Bengt-Göran Hansson, Annika Johansson, Eva Gustafsson, Joakim Dillner, et Ola Forslund. « Human Papillomavirus Typing in Reporting of Condyloma ». *Sexually Transmitted Diseases* 2013;40 (2): 123-29.

Swedish, Kristin A., Stephanie H. Factor, et Stephen E. Goldstone. « Prevention of Recurrent High-Grade Anal Neoplasia With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men: A Nonconcurrent Cohort Study ». *Clinical Infectious Diseases* 2012;54 (7): 891-98.

Szarewski, A., W.a.j. Poppe, S.r. Skinner, C.m. Wheeler, J. Paavonen, P. Naud, J. Salmeron, et al. « Efficacy of the Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Women Aged 15–25 Years with and without Serological Evidence of Previous Exposure to HPV-16/18 ». *International Journal of Cancer* 2012;131 (1): 106-16.

Tavassoli FA, Devilee P. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.

Toft, Lars, Martin Tolstrup, Martin Müller, Peter Sehr, Jesper Bonde, Merete Storgaard, Lars Østergaard, et Ole S Søggaard. « Comparison of the immunogenicity of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10 (5): 1147-54.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papilloma virus infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 1):S4-S15.

Tummers B, Goedemans R, Jha V, Meyers C, Melief CJ, van der Burg SH, Boer JM. CD40-mediated amplification of local immunity by epithelial cells is impaired by HPV. *J Invest Dermatol.* 2014;134(12):2918-27.

Vardas, Eftyhia, Anna R. Giuliano, Stephen Goldstone, Joel M. Palefsky, Edson D. Moreira, Mary E. Penny, Carlos Aranda, et al. « External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors among Heterosexual Men on 5 Continents ». *The Journal of Infectious Diseases* 2011;203 (1): 58-65.

Vesikari, Timo, Nicholas Brodzski, Pierre van Damme, Javier Diez-Domingo, Giancarlo Icardi, Lone Kjeld Petersen, Clément Tran, Stéphane Thomas, Alain Luxembourg, et Martine Baudin. « A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls ». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015;34 (9): 992-98.

Wacholder, Sholom, Bingshu Eric Chen, Allen Wilcox, George Macones, Paula Gonzalez, Brian Befano, Allan Hildesheim, et al. « Risk of Miscarriage with Bivalent Vaccine against Human Papillomavirus (HPV) Types 16 and 18: Pooled Analysis of Two Randomised Controlled Trials ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2010;340 (mars): c712.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peta J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.

Wang, Jennifer, Bishr Aldabagh, Justin Yu, et Sarah Tuttleton Arron. « Role of Human Papillomavirus in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;70 (4): 621-29.

Weinberg, Adriana, Lin-Ye Song, Alfred Saah, Martha Brown, Anna B. Moscicki, William A. Meyer, Janine Bryan, Myron J. Levin, et for the IMPAACT/PACTG P1047 Team. « Humoral, Mucosal, and Cell-Mediated Immunity Against Vaccine and Nonvaccine Genotypes After Administration of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine to HIV-Infected Children ». *Journal of Infectious Diseases* 2012;206 (8): 1309-18.

Wheeler, Cosette M., S. Rachel Skinner, M. Rowena Del Rosario-Raymundo, Suzanne M. Garland, Archana Chatterjee, Eduardo Lazcano-Ponce, Jorge Salmerón, et al. « Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Women Older than 25 Years: 7-Year Follow-up of the Phase 3, Double-Blind, Randomised Controlled VIVIANE Study ». *The Lancet. Infectious Diseases* 2016;16 (10): 1154-68.

WHO (World Health Organisation). WHO consultation on human papillomavirus vaccines. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

Wilkin, Timothy, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, Elizabeth A. Stier, Stephen E. Goldstone, J. Michael Berry, Naomi Jay, et al. « Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men ». *Journal of Infectious Diseases* 2010;202 (8): 1246-53.

Wood D, Shin J, Duval B, Schmitt H-J. Assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines: the scientific basis of regulatory expectations pre- and post-licensure. (Chapter 22 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006*). *Vaccine* 2006;24(S3):187-192.

Wood, David, Jin-Ho Shin, Bernard Duval, et Heinz-Joe Schmitt. « Chapter 22: Assuring the Quality, Safety and Efficacy of HPV Vaccines: The Scientific Basis of Regulatory Expectations Pre- and Post-Licensure ». *Vaccine* 24 2006;Suppl 3 (a0ù): S3/187-192.

Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheud A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. (Chapter 14 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006*). *Vaccine* 2006;24(S3):122-131.

Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, Fransen Daalmeijer N, Riss EKJ, Voorhorst FJ, et al. The presence of high-risk HPV combined with specific p53 and p16INK4a expression patterns points to high-risk HPV as the main causative agent for adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix. *J Pathol* 2003;201:535-543.

Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. (Chapter 24 in *Vaccine Volume 24, Supplement N° 3, 2006*). *Vaccine* 2006;24(S3):201-209.

VII COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [composition et fonctionnement](#)).

Tous les experts ont participé à **titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Béatrice SWENNEN** et le secrétariat scientifique a été assuré par Eric JADOUL et Veerle MERTENS.

| | | |
|-----------------------------|---|------------------------------|
| ARBYN Marc | Épidémiologie | ISP |
| BOSENS Michel | Gynécologue | GGOLFB |
| DONDERS Gilbert | Gynécologue | UZA |
| FRANCART Julie | Data collection et processing | Fondation Registre du Cancer |
| KONOPNICKI Déborah | Médecine interne, infectiologie | CHU St P |
| MERCKX Mireille | Gynécologue | CHIREC/UZ Gent |
| PEETERMANS Willy | Médecine interne, infectiologie et vaccinologie | KU/UZ Leuven |
| Poppe Willy | Gynécologie, Obstétrique | KU/UZ Leuven |
| SWENNEN Béatrice | Epidémiologie et vaccinologie | ULB |
| VAN DAMME Pierre | Epidémiologie et vaccinologie | UA |
| VAN HERCK KOEN | Epidémiologie et vaccinologie | Ugent |
| VANDERMEULEN Corinne | Epidémiologie et vaccinologie | KULeuven |

Le groupe de travail permanent en charge du domaine Vaccination a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Yves VAN LAETHEM** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle MERTENS.

| | | |
|--------------------------|--|------------|
| BEUTELS Philippe | Economie de la santé | UAntwerpen |
| FLAMAING Johan | Gériatrie | KULeuven |
| GOETGHEBUER Tessa | Infectiologie | ULB |
| HANQUET Germaine | Epidémiologie | KCE |
| LEURIDAN Elke | Vaccinologie | UAntwerpen |
| MALFROOT Anne | Pédiatrie, Infectiologie | UZ Brussel |
| MANIEWSKI Ula | Médecine interne, maladies infectieuses tropicales, vaccinologie | IMT |
| MICHIELS Barbara | Médecine générale | UAntwerpen |
| PEETERMANS Willy | Médecine interne, infectiologie, vaccinologie | UZ Leuven |

| | | |
|-------------------------------|--|------------------|
| PELEMAN Renaat | Infectiologie et vaccinologie | UZ Gent |
| SABBE Martine | Epidémiologie | ISP |
| SCHELSTRAETE Petra | Pédiatrie, Infectiologie | UZ Gent |
| SCHOEVAERDTS Didier | Gériatrie | CHU UCL Namur |
| SOENTJENS Patrick | Médecine interne, maladies infectieuses tropicales, vaccinologie | IMT |
| THEETEN Heidi | Vaccinologie | UAntwerpen |
| THIRY Nancy | Economie de la santé | KCE |
| TUERLINCKX David | Pédiatrie et vaccinologie | CHU UCL Namur |
| VAN DER LINDEN Dimitri | Pédiatrie, infectiologie | UCL |
| VAN LAETHEM Yves | Infectiologie et vaccinologie | CHU Saint-Pierre |
| VERHAEGEN Jan | Microbiologie, Bactériologie | UZ Leuven |
| WAETERLOOS Geneviève | Standardisation biologique | ISP |
| WUILLAUME Françoise | Epidémiologie | ISP |

Les experts suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation de l'avis.

NEELS Pieter

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| BERTHEL'S Nele | AFMPS |
| BOELAERT Kristel | Kind en Gezin |
| BRASSEUR Daniel | AFMPS |
| CARRILLO SANTISTEVE Paloma | ONE |
| CHEVALIER Pierre | INAMI |
| DAEMS Joël | INAMI |
| DE SCHUTTER Iris | ZG |
| REYNDERS Daniel | SPF SPSC |
| TOP Geert | ZG |
| TREMERIE Jean-Marie | COCOM |

VIII ANNEXES

VACCINATION DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Fiche : Vaccination contre le papillomavirus humain

CSS 2017

Introduction

Les infections à papillomavirus humain font partie des infections sexuellement transmissibles les plus courantes.

Le lien entre infection HPV et cancer du col de l'utérus est bien établi.

En fonction de leur association épidémiologique avec le cancer, les isolats de HPV sont classés en types à faible risque (LR) et à haut risque (HR).

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) a classé les différents génotypes d'HPV selon des critères épidémiologiques et des études sur les mécanismes d'induction de carcinogénéité. Dans leur dernière mise à jour de 2014, 12 génotypes de HR-HPV sont classés dans le type 1A c'est-à-dire certainement oncogènes : il s'agit des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. Le type 68 est considéré comme probablement oncogène (type 2A). Les 7 autres types (26, 53, 66, 67, 70, 73 et 82) ont été retrouvés dans de rares cas de cancer et sont classés dans le type 2B comme « possiblement » oncogènes.

Les types à faible risque (LR-HPV) provoquent des verrues anogénitales (*condylomata acuminata*), des infections subcliniques persistantes et des anomalies épithéliales bénignes. Les types HPV6 et HPV11 sont responsables de plus de 90% des verrues génitales

Depuis 2007, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) est recommandée aux jeunes filles et aux jeunes femmes à titre de vaccination de base afin de prévenir le développement du cancer du col de l'utérus.

Sur base de l'évolution des connaissances concernant le rôle des HPV dans d'autres types de cancers anogénitaux et oro-pharyngés, de l'efficacité démontrée de la vaccination et du développement d'un nouveau vaccin nonvalent, le CSS propose de revoir les recommandations vaccinales et d'étendre la vaccination généralisée aux jeunes hommes.

Epidémiologie

Les infections à HPV affectent particulièrement les jeunes des deux sexes.

Chez les femmes, la prévalence est la plus élevée avant 25-30 ans puis décroît progressivement, il existe un second pic de prévalence de moindre importance après 60 ans. Les hommes présentent une incidence d'infection élevée qui, contrairement aux femmes, ne diminue pas avec l'âge mais reste constante tout au long de la vie.

Le lien entre infection HPV et cancer du col de l'utérus est bien établi. Dans presque 100% des cas, les 13 types de HPV à haut risque peuvent être détectés (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68). D'autres types de cancers anogénitaux ont montré également une présence de HPV. Les HR-HPV ont ainsi été retrouvés dans 88% des cancers de l'anus, 70% des cancers du vagin, 50% des cancers du pénis et 43% des cancers vulvaires. De même, le HPV a été détecté dans certains cancers de la sphère ORL et notamment les cancers de l'oropharynx.

Ainsi, les HR-HPV sont trouvés dans environ 50% des cancers de l'oropharynx dans les pays industrialisés.

Sur l'ensemble des cancers dans le monde, le poids total des tumeurs associées aux HPV chez les hommes et les femmes est estimé à environ 5%. Il pèse plus chez les femmes que chez les hommes.

Contrairement au cancer du col de l'utérus, il n'existe actuellement pas de dépistage systématique pour les autres cancers induits par les HPV.

Les vaccins

Trois vaccins sont actuellement enregistrés par l'European Medicines Agency (EMA) : le vaccin quadrivalent (Gardasil®) (qHPV), le vaccin bi-valent (Cervarix®) (bHPV) et le vaccin nona-valent (Gardasil® 9) (9HPV). Les 2 premiers vaccins sont disponibles en Belgique depuis 2007, le troisième (Gardasil® 9) est enregistré et disponible en pharmacie depuis juillet 2016, il fait l'objet d'un remboursement pour les jeunes filles depuis Juin 2017.

Chez les femmes de 16 à 25 ans, le vaccin qHPV (HPV types 6,11,16 et 18) s'est montré efficace à plus de 98% contre les lésions CIN2+ et à 100% contre les néoplasies intra-épithéliales vulvaires et vaginales (VIN/VAIN 2/3) et à 98% contre les verrues génitales.

Le vaccin bHPV (HPV type 16 et 18) est efficace à 95% contre les CIN2/3 et l'adénocarcinome in situ (AIS).

Les études de suivi attestent d'une efficacité d'une durée de près de 10 ans pour les deux vaccins.

Le vaccin 9HPV (HPV types 6,11,16,18,31,33,45,52 et 58) induit une réponse immunitaire dans 99% des cas et un suivi médian de 40 mois a démontré une efficacité clinique de 97% pour les cancers et dysplasies de haut grade pour le col, la vulve et le vagin.

En comparant les données d'immunogénicité chez les adolescentes de 9 à 14 ans inclus ans à celle des femmes plus âgées, on peut attribuer une grande efficacité prophylactique aux vaccins chez les jeunes filles.

Une efficacité vaccinale a été démontrée contre l'infection persistante et les lésions génitales externes et les dysplasies du col chez les femmes âgées de 24 et 45ans a également été démontrée.

Chez les hommes (9-18 ans) la réponse immunologique est similaire à celle observée chez les jeunes filles. Le vaccin qHPV a démontré une efficacité de 86% pour la prévention des infections persistantes et de 90% contre les lésions externes péniennes, scrotales ou périanales induites par les 4 génotypes vaccinaux.

Recommandations et schéma vaccinal

Le CSS préconise d'élargir la prévention vaccinale contre les infections à papillomavirus humain au-delà de la prévention du cancer du col de l'utérus à tous les autres cancers pour lesquels le HPV est impliqué ainsi qu'à la prévention des verrues anogénitales en raison de leur morbidité.

Les vaccins bivalent (bHPV) et quadrivalent (qHPV) ont, chez les jeunes filles et les jeunes femmes « naïves », une efficacité de 90% pour les deux types HPV (16 et 18) qui représentent environ 74% des cas du cancer du col de l'utérus en Europe. Dans cette même population « naïve », le vaccin nonavalent (9HPV) a, de plus, une efficacité de 96% sur 5 types supplémentaires de HPV (31, 33,45, 52, 58) qu'il contient. Il pourrait ainsi offrir, aux sujets « naïfs », une protection contre les types HPV responsables d'environ 90% des cancers du col de l'utérus.

Chez les jeunes filles/jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans, indépendamment de leur statut HPV avant la vaccination (naïves et non-naïves), la protection contre les infections persistantes de six mois des HPV 16/18 et des lésions de type CIN2 et CIN3, était de 45 - 60%.

La prévention efficace des verrues génitales est réalisée seulement avec les vaccins qHPV et 9HPV.

Recommandations et schéma vaccinal

1. Vaccination généralisée des adolescents (filles et garçons) de 9 à 14 ans inclus

Une vaccination prophylactique généralisée chaque année d'une cohorte de jeunes filles et de jeunes garçons d'un âge compris entre 9 et 14 ans inclus est recommandée suivant un schéma en 2 doses de vaccin HPV adapté (0,6 mois). Afin de garantir une couverture vaccinale importante, cette vaccination est organisée, préférentiellement, dans le cadre des soins de santé à l'école, mais peut être réalisée par tout autre médecin-vaccinateur.

2. Vaccination de rattrapage des jeunes femmes et hommes de 15 à 26 ans inclus

La vaccination des adolescents et des adultes de 15 à 26 ans inclus, qui n'ont pas bénéficié de la vaccination prophylactique généralisée, peut être proposée, sur base individuelle, par le médecin traitant suivant un schéma en trois doses (0,1 ou 2 et 6 mois).

L'efficacité de cette vaccination pourra être maximale chez les sujets qui ne sont pas encore sexuellement actifs. Chez les sujets sexuellement actifs, qui peuvent déjà avoir été infectés par l'un ou plusieurs HPV contenus dans le vaccin, la décision de vacciner doit aller de pair avec une information signalant que le vaccin ne peut garantir la protection que contre les types HPV vaccinaux non acquis.

Le risque d'infection et de lésions dysplasiques et cancéreuses étant particulièrement accru chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), ceux-ci devraient se voir proposer cette vaccination jusqu'à 26 ans inclus.

3. Vaccination des immuno-déprimés

Les patients transplantés et les patients vivant avec le VIH constituent un groupe à risque accru d'infection HPV persistante et de lésions dysplasiques et cancéreuses. Ils peuvent bénéficier d'une vaccination HPV selon un schéma en 3 doses à réaliser de préférence avec le vaccin 9HPV. En cas de transplantation, la dernière dose de vaccin HPV doit avoir été administrée deux semaines avant intervention.

Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les trois vaccins (bHPV, qHPV et 9HPV) sont des réactions au site d'injection (rapportées chez près de 80% des vaccinés dans les premiers jours suivant une vaccination) et des céphalées (rapportées chez 13 à 15% des vaccinés dans les 15 jours post vaccination).

Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère ou modérée et se résolvent spontanément.

Une revue systématique des effets indésirables a conclu que la survenue chez les jeunes filles vaccinées de deux syndromes rares, le Syndrome Dououreux Régional Complexe (SDRC) et le Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale (STOP) ne différait pas de l'incidence dans la population générale (EMA).

Pour une description complète des effets indésirables, il faut se référer à la notice pour le public de l'AFMPS et aux données générales du CBIP concernant les vaccins Cervarix®, Gardasil® et Gardasil®9 :

<http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices>
http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm

L'administration du vaccin HPV pendant la grossesse n'est pas recommandée. Les femmes allaitantes peuvent recevoir le vaccin si nécessaire.

Perspectives

L'efficacité de la vaccination HPV pour la population dépend du degré de couverture vaccinale atteint.

Le dépistage systématique du (pré-) cancer du col de l'utérus reste nécessaire tant pour les femmes vaccinées que pour les non-vaccinées. Cependant les recommandations spécifiques pour ce dépistage seront adaptées en fonction de l'évolution de la vaccination dans la population.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.

www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral
SANTÉ PUBLIQUE
SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT