

Institut français de l'éducation  
ENS de Lyon, 18 mars 2014

## Infections à Human Papillomavirus (HPV)

Pr Christian Chidiac

UCBL1 UFR Lyon Sud – Charles Mérieux

CIRI INSERM U1111

[christian.chidiac@univ-lyon1.fr](mailto:christian.chidiac@univ-lyon1.fr)

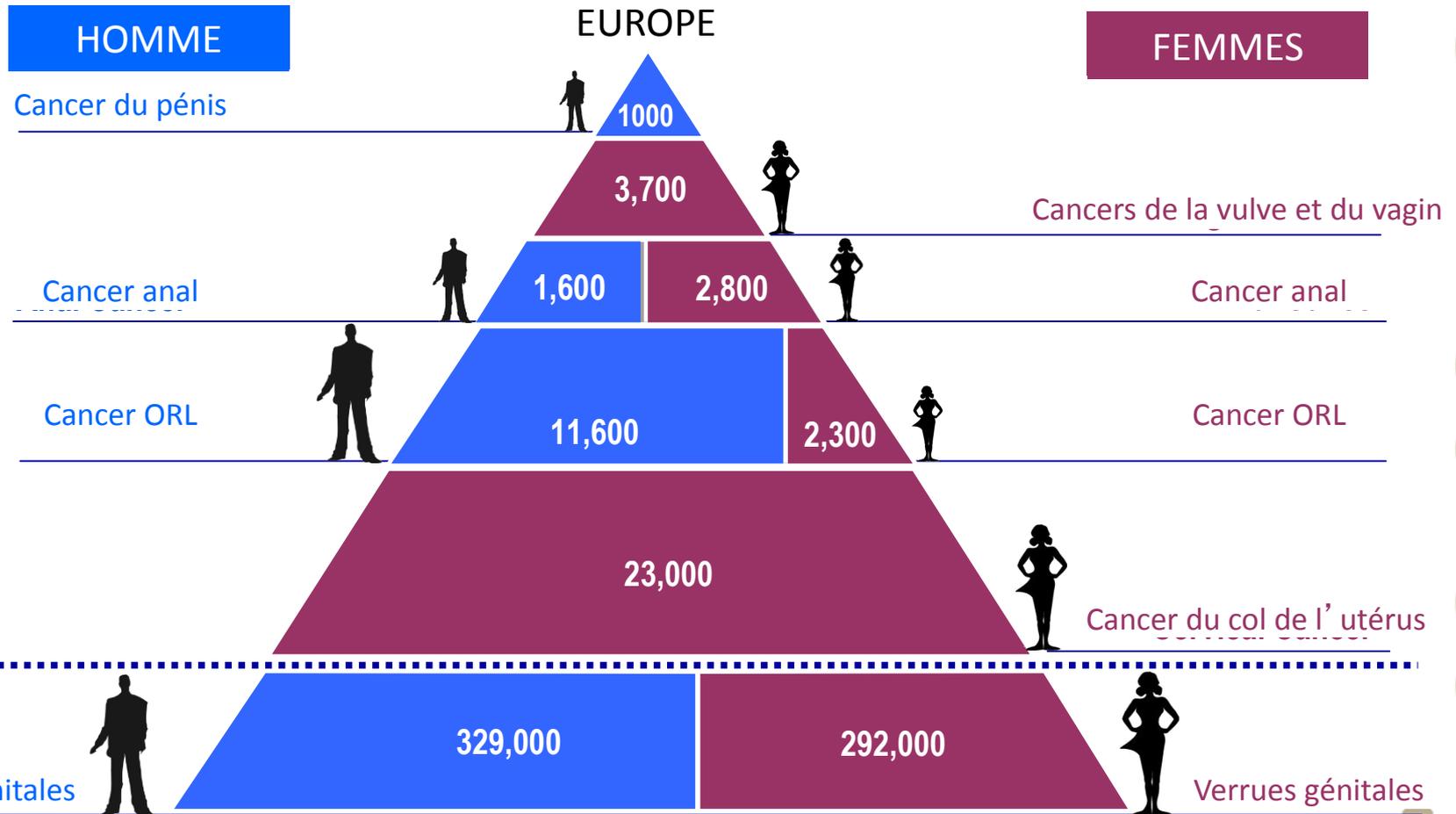
Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de la Croix Rouse

F69317 Lyon Cedex 04

# Infection à HPV : Fardeau de la Maladie dans les Deux Sexes

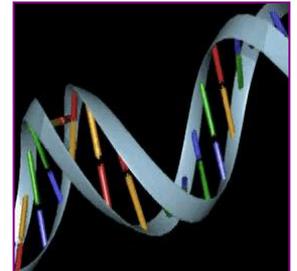
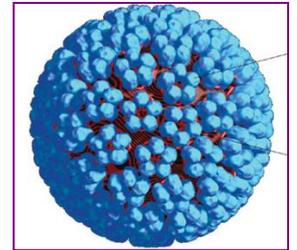
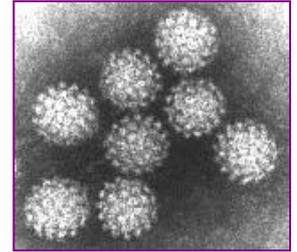
Nombre annuel de nouveaux cas de cancer et de verrues génitales associés au HPV 6/11/16/18 en Europe \*



\*Le nombre annuel de nouveaux cas de cancer est calculé à partir des taux d'incidence brute de la base de données d'IARC (1998-2002) et des estimations de population d'Eurostat 2008 ; Estimation de Globocan 2008 pour le cancer du col de l'utérus; les taux de prévalence publiés du HPV ont été appliqués ici (pour l'Europe, lorsque ces informations étaient disponibles)

# Les Papillomavirus : HPV

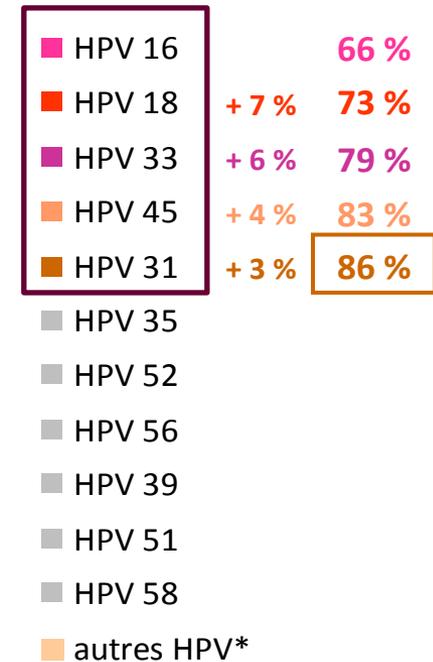
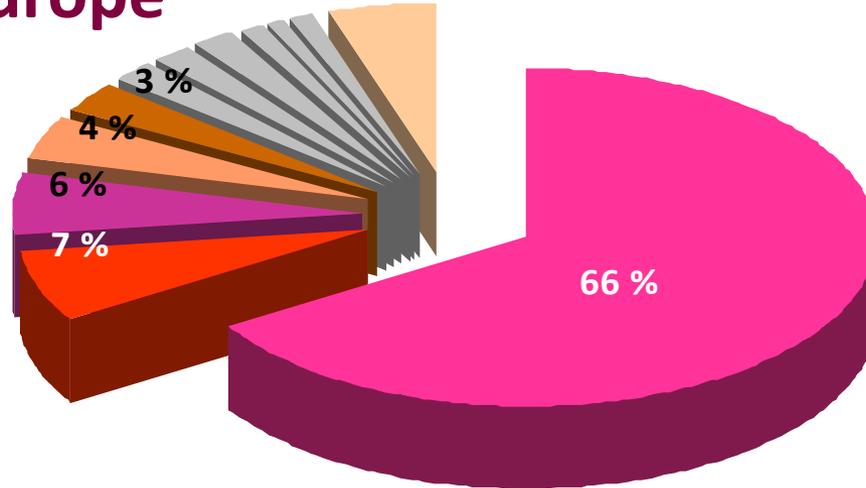
- Morphologie :
  - Virus non enveloppé de 55 nm de diamètre
  - Composés de 72 capsomères
  - L1/L2 = 30/1
  - ADN bicaténaire circulaire de 8000pb
- Tropicité tissulaire préférentiel :
  - Muqueux (40 types)
  - Ou cutané
- Potentiel oncogène :
  - Bas risque
  - Haut risque oncogène
    - HPV **16, 18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68



Pas de système de culture cellulaire *in vitro* : Difficulté d'étude  
==> biologie moléculaire : seul moyen d'étude (depuis 1970)

# HPV : Distribution des Génotypes

## Données Europe



Méta-analyse réalisée dans 38 pays à partir de prélèvements effectués sur 8 977 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin entre 1949 et 2009. Nombre de femmes concernées en Europe : 2 058.

\* Autres HPV + HPV indéterminés

(autres HPV dont la fréquence est pour chacun < 1 % : HPV 6, 26, 30, 34, 42, 44, 53, 59, 66, 67, 68, 70, 73 et 91)

## Incidence & Prévalence

- Infection de diagnostic en règle aisé
  - par le patient
  - par le médecin
- Mais
  - Fréquence des infections
    - sub-cliniques,
    - latentes,
    - asymptomatiques
  - Infections « passées » : les plus fréquentes

LES INFECTIONS INAPPARENTES SONT LES PLUS FREQUENTES

# HPV : Infections Cutanées

- 3 types d'infection à HPV dans la population générale
  - Verrues communes
    - 71% de toutes les verrues
    - Enfants d'âge scolaire
    - Prévalence 4% à 20%
  - Verrues plantaires
    - 34% des verrues
    - Adolescents et jeunes adultes
  - Verrues planes (juvéniles) :
    - 4%

# HPV : Infections Génitales, USA, 2000

- $6,2 \times 10^6$  infections groupe d'âge 15-44 ans
- IST la plus fréquente aux USA
- Sur 1921 femmes testées (14-59 ans) :
  - 27% PCR+
  - 3/5 types HPV à haut risque de cancer cervical
- Condylomes acuminés
  - Prévalence : 1% dans la population générale US
  - Doublement de 2000 à 2006

Majorité de la population sexuellement active : risque d'infection  
Infection HPV : cause principale d'anomalies cellulaires au frottis

# HPV : Transmission chez l'Adulte

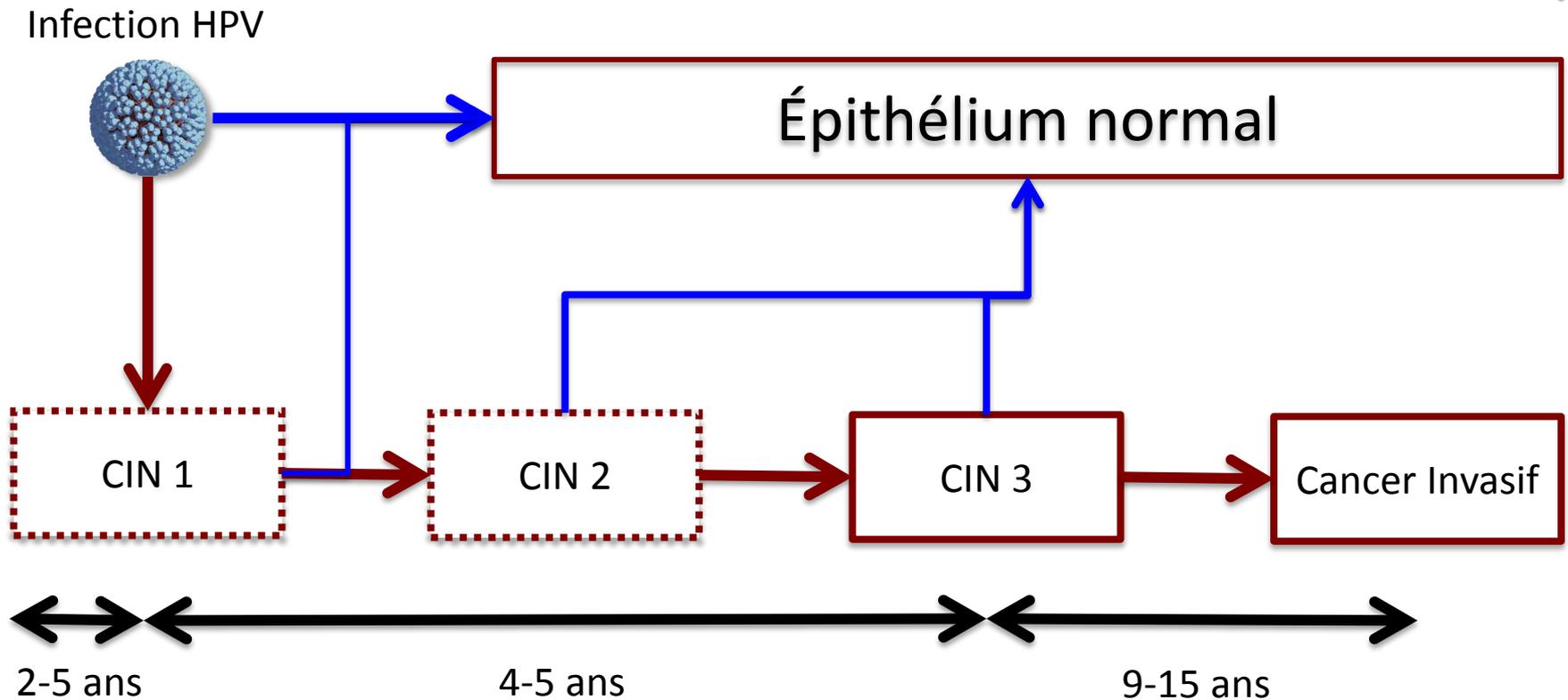
- Cutanée :
  - Contact **rapproché**
  - Micro traumatismes
- Sexuelle :
  - Âge transmission : coïncidence avec autres IST
  - En cas d'infection : transmission à 2/3 partenaires
  - Taux de transmission (événement/100 personne/mois)
    - Pénis à col : 4,9
    - Col à pénis : 17,4
- Papillomatose respiratoire
  - Contamination dans la filière génitale, mère infectée

# HPV & Cancer

# HPV & Cancer

- Fortes associations entre HPV et cancer cervical (OR : 50 à 100)
  - OR : 100 à 900
    - Pour HPV-16 et carcinome épithélioïde
    - Pour HPV-18 et adénocarcinome
- Association constante selon les pays et les populations
- Association spécifique :
  - Seulement 15/40 types isolés au niveau génital sont oncogènes
- HPV isolé
  - dans 90% cancer épidermoïde anal
  - Dans 60% cancer oropharyngé (95% HPV-16 ou 18)
- Association décrite entre charge virale et cancer
- Toutes les cellules cancéreuses (col) et métastases contiennent DNA HPV

# Histoire Naturelle (histologique) de l'Infection à HPV



CIN : dysplasies cervicales de stade 1 ou 2 ou 3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia)



Clairance virale

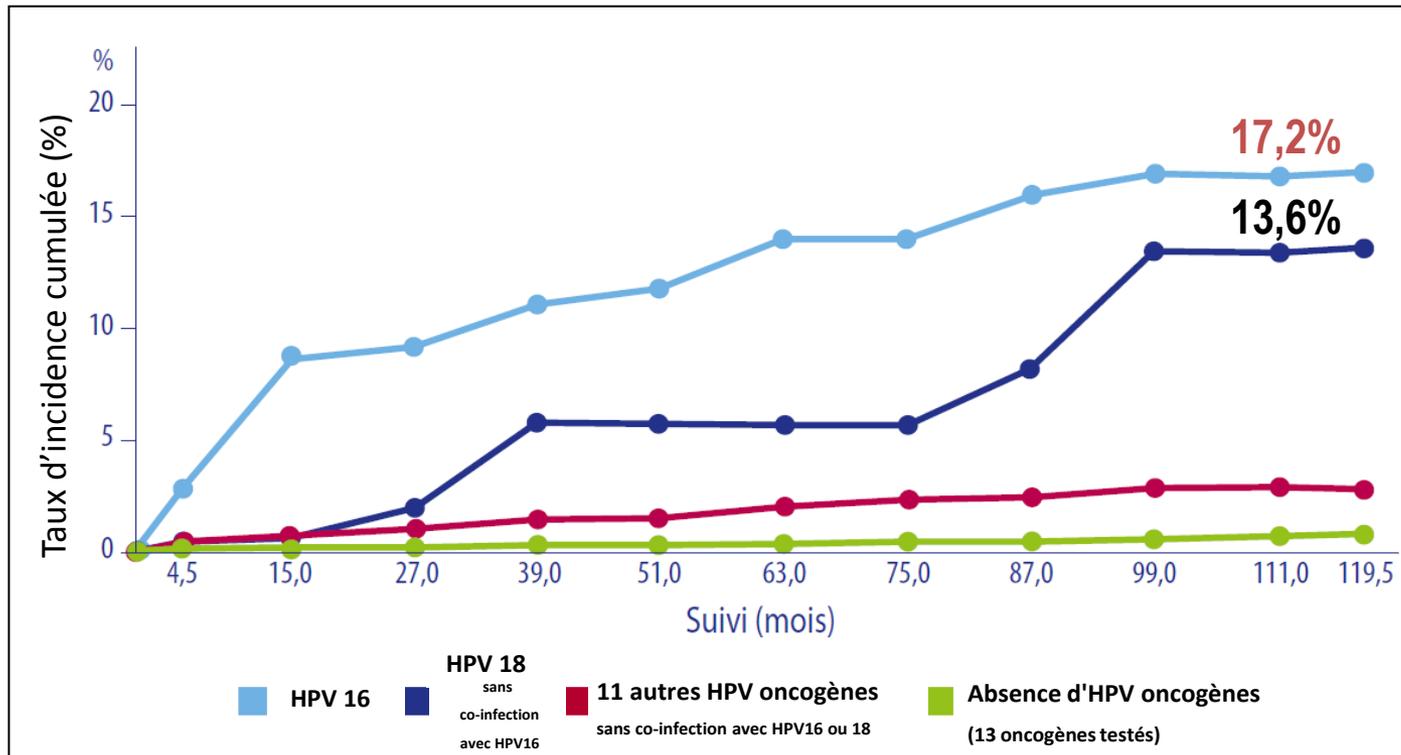


Persistance virale



Étape facultative

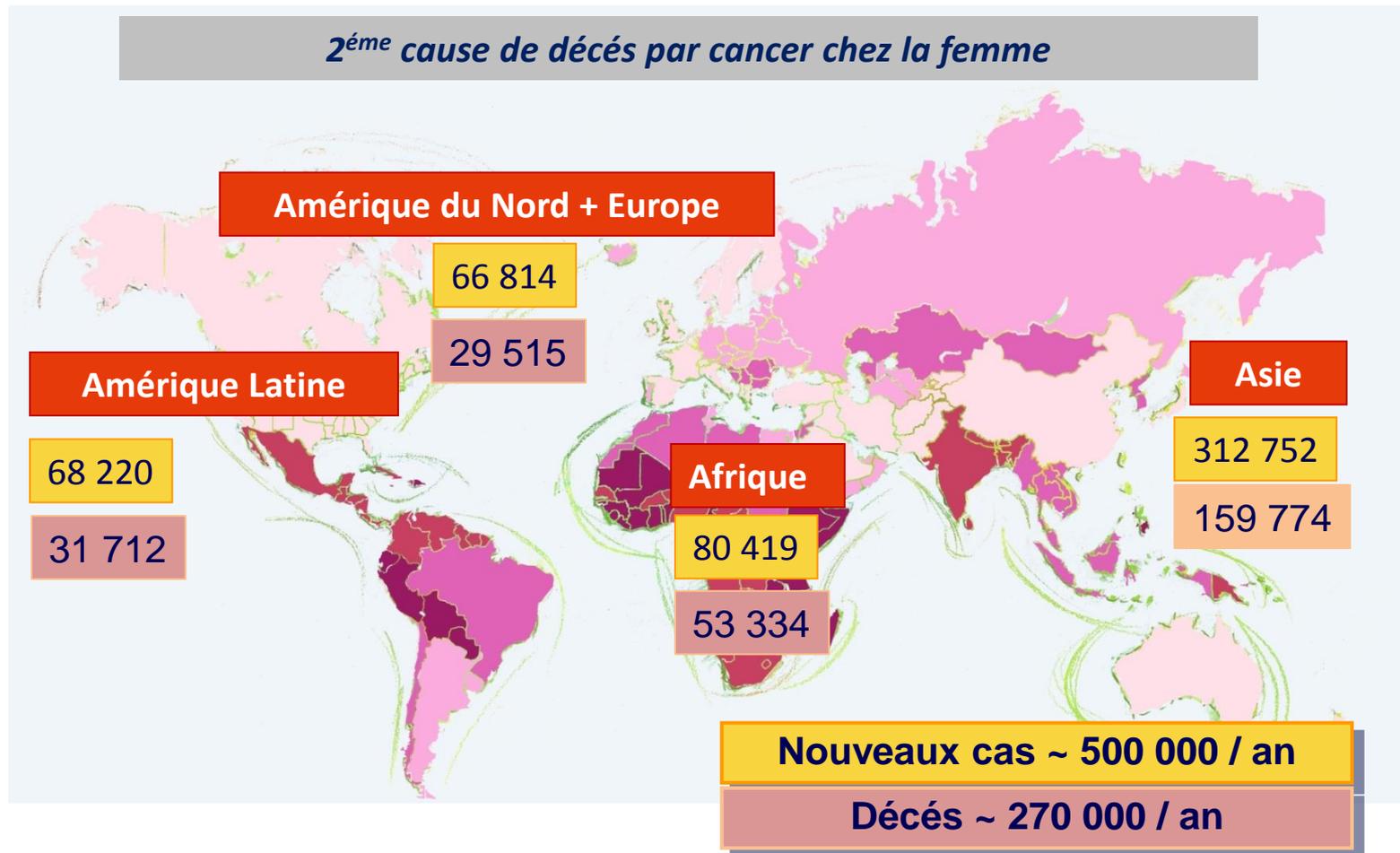
# Infection à HPV 16 et 18 : un Risque de Progression Élevé vers une Lésion Cervicale Précancéreuse/Cancer



**Suivi d'environ 20 000 femmes américaines sur 10 ans :  
taux d'incidence cumulée sur 10 ans des CIN 3+ selon le génotype présent à l'inclusion<sup>5</sup>**

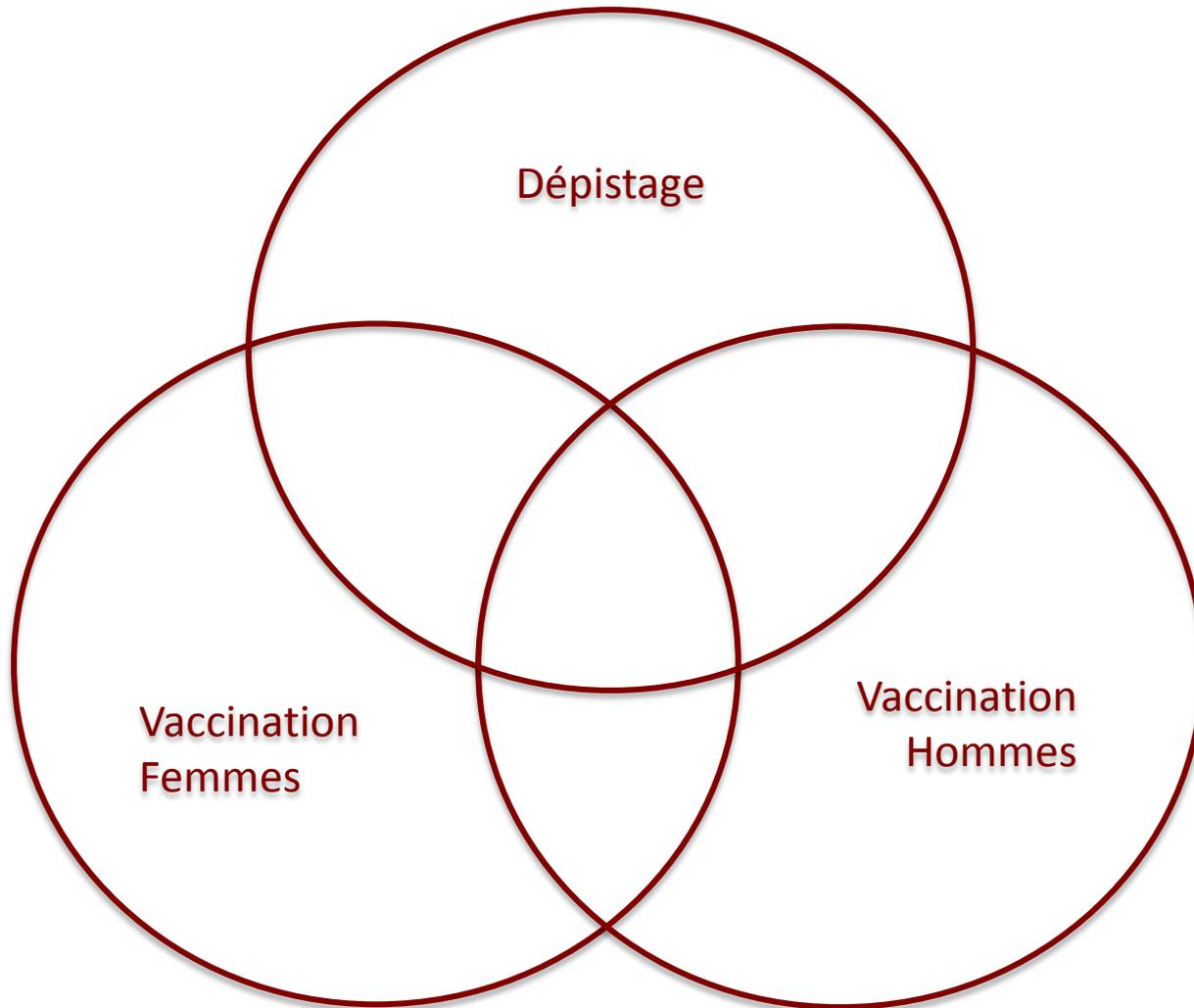
# Fardeau Mondial du Cancer du Col de l'Utérus

*2<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez la femme*



Prévention

# Prévention : Idéalement



# Dépistage chez la femme

- En général :
  - Le dépistage par frottis cervico-utérin tous les trois ans reste indispensable pour prévenir le cancer du col de l'utérus chez toutes les femmes de 25 à 65 ans, vaccinées ou non (HAS)
- VIH : Il est recommandé de réaliser :
  - un frottis cervical lors de la découverte de la séropositivité ;
  - un frottis annuel en l'absence de lésion cervicale antérieure et si nombre de lymphocytes CD4  $> 200/\text{mm}^3$  ;
  - un frottis tous les semestres si nombre de lymphocytes CD4  $< 200/\text{mm}^3$ , ou antécédent de frottis anormal ou de conisation ;
  - une colposcopie devant toute anomalie cytologique ou en cas d'identification d'HPV
  - un frottis ASC-US doit conduire à la recherche d'HPV et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie

# Vaccination HPV chez la femme





## Gardasil® & Cervarix® : Mise en Garde

- Peuvent ne pas protéger tous les sujets vaccinés.
- Gardasil® protège uniquement contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18
- Cervarix® protège uniquement contre les HPV 16 et 18
- Et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains types d'HPV apparentés.
- Les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des IST doivent être maintenues.
- Ces vaccins n'ont pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV.
- Ces vaccins
  - n'ont pas d'effet thérapeutique,
  - ne sont pas indiqués pour le traitement du cancer du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin
  - ou des verrues génitales.

# Mode d'Administration, Schéma de Vaccination, Conservation

- Seringue préremplie de 0,5 ml.
- Schéma de vaccination :
  - Trois doses
  - Administrées par voie intramusculaire
  - A 0, 2 et 6 mois (Gardasil<sup>®</sup>)
  - A 0, 1 et 6 mois (Cervarix<sup>®</sup>).
- Conservation :
  - Réfrigérateur (entre +2 ° C et + 8 ° C),
  - A l'abri de la lumière.
  - Ils ne doivent pas être congelés
- Schéma en 2 doses pour JF de 11 à 14 ans
  - Pour Cervarix<sup>®</sup>, (Gardasil<sup>®</sup> en cours)



## PERSPECTIVE



# Vaccinate boys too

HPV-associated cancers in men are on the rise. By not vaccinating boys we are failing to gain maximum health benefit, argues **Margaret Stanley**.

# Recommandations ± Financement de la Vaccination HPV dans les Deux Sexes

| <b>US_ACIP</b><br>(ACIP Oct.2011,<br>MMWR_23/12/<br>2011)3<br><b>Reco Category A</b><br>(universal) | <b>Australia_PBAC</b><br>(PBAC reco_Nov<br>2011)2<br><b>Positive Reco</b> | <b>Canada_NACI</b><br>(CCDR_January 2012)4<br><b>Reco Grade A</b> | <b>Germany_Saxony</b><br>(SIKO Vaccination<br>calendar<br>01.01.2013)5 | <b>Austria_Vorarlberg</b><br>(Press Conference,<br>January 24th 2013) |
|---|---|---|--|---|
| Routine for <u>Boys 11 or 12yo</u><br>catch-up 13-21yo  | Routine for <u>Boys 12-13yo</u><br>2 years catch-up for 14-15yo           | Males <u>9-26 yo (routine between 9 and 13 yo)</u>                | Male adolescents " <u>preferably between the ages of 12 and 17</u> "   | Primary target: <u>Boys aged 10-14 years</u>                          |

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012
2. HPV vaccine extended to boys [media release]. Australia: Australian Government Department of Health and Aging; July 12, 2012 website: [http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/59C397F61CACF02FCA257A390000C65A/\\$File/TP059.pdf](http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/59C397F61CACF02FCA257A390000C65A/$File/TP059.pdf)
3. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011
4. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on HPV vaccines. CCDR 2012; vol 38
5. Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz Website: [http://www.gesunde.sachsen.de/download/lu/LUA\\_HM\\_Impfempfehlungen\\_E1.pdf](http://www.gesunde.sachsen.de/download/lu/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1.pdf)

Merci

Comment Doper les Ventes des Magazines ?

# Gardasil, un vaccin suspect sous haute surveillance

ERIC FAVEREAU 25 NOVEMBRE 2013 À 21:36 (MIS À JOUR : 26 NOVEMBRE 2013 À 10:24)



Environ 4 millions de doses de Gardasil ont été délivrées en France. (Photo Vincent Kessler. Reuters)

**DÉCRYPTAGE** Une adolescente immunisée ayant contracté depuis une sclérose en plaques a porté plainte vendredi.



## ANSM 26 nov 2013

- **Données pour la France:**
  - $> 5 \times 10^6$  doses distribuées
  - 15 SEP
- **Littérature internationale et française :**
  - Pas d'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes ni plus particulièrement de SEP après une vaccination par Gardasil®.
  - Suivi de cohorte de près de  $2 \times 10^6$  jeunes filles nées entre 1992 et 1996 et suivies sur une période allant de 2008 à 2010, confirment ces résultats.

# Gardasil® & SEP ?

- Des maladies auto-immunes surviennent tous les ans chez des jeunes femmes (touchées beaucoup plus souvent que les hommes) en l'absence de toute vaccination... (Siegrist CA PIDJ 2007 ;26 :979)
- **Avant même l'arrivée des vaccins HPV :**
  - Risque de survenue de SEP : 3/100.000 dans les 6 semaines suivant une « vaccination virtuelle ».
- Plus de 130 x 10<sup>6</sup> doses de Gardasil® ayant été administrées
- **Il est IMPOSSIBLE que des cas ne surviennent pas également chez les jeunes femmes vaccinées.**
- **Après la mise sur le marché des vaccins HPV,**
  - Différentes études épidémiologiques ont confirmé l'absence d'augmentation de maladies autoimmunes dans la population vaccinée
    - *Chao J Int Med 2012 ;271 :193, Arnheim-Dahlström BMJ 2013 ;347 :5906, Rassmussen BMJ 2012 ;345 :e 5823, Commission nationale de pharmacovigilance 22 Nov 2011, Macartney Drug Safety 2013 ;36:393*
  - Par ailleurs, le nombre de cas de SEP (ou autre pathologie) n'a pas augmenté depuis l'introduction de la vaccination HPV dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée.
  - L'hypothèse que la stimulation antigénique puisse servir de « trigger accélérateur » chez des sujets prédisposés n'est pas soutenue par les données puisque les cas surviennent dans des délais tout à fait variables avant ou après vaccination.

## ANSM 26 nov 2013

- HPV 16 et 18 :
  - Responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus
  - 10<sup>ème</sup> cancer chez les femmes en France
  - 3 000 nouveaux cas par an en France
  - 1 000 décès par an
- HAS :
  - Service médical rendu (gardasil) important
- Rapport bénéfice/risque de ce vaccin, au regard de l'ensemble de ces données d'efficacité et de sécurité : reste favorable.