

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

N° 23

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire  
le 10 juillet 2020

par

LEBOURGEOIS Romane

née le 16/01/1993 à MULHOUSE

INTÉRÊT DE LA VACCINATION PROPHYLACTIQUE DANS LA PRÉVENTION DES  
INFECTIONS ORALES DUES AUX PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

Président : Professeur CLAUSS François  
Asseseurs : Professeur MUSSET Anne-Marie  
Docteur BAHI-GROSS Sophie  
Docteur JUNG Sophie

# TABLE DES MATIERES :

<b>TABLE DES MATIERES :</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTES DES FIGURES :</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES :</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>12</b>
<b>CHAPITRE I : HPV, TRANSMISSION, FORMES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIE :</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Les papillomavirus humains ou HPV :</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1. Classification :</b> .....	<b>15</b>
1.1.1 Classification nucléotidique : .....	15
1.1.1.1 Le genre Alpha : .....	17
1.1.2 Classification par site : .....	18
1.1.3 Classification selon le potentiel oncogène : .....	18
<b>1.2 Structure et génome :</b> .....	<b>18</b>
1.2.1 Structure : .....	18
1.2.2 Génome : .....	19
<b>1.3 Cycle de réplication :</b> .....	<b>20</b>
<b>1.4 Mécanismes d'oncogenèse :</b> .....	<b>22</b>
<b>2 Modes de transmission :</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1 Transmission sexuelle :</b> .....	<b>24</b>
2.1.1 Transmission sexuelle avec pénétration : .....	24
2.1.2 Transmission sexuelle sans pénétration : .....	24
2.1.2.1 Salive : .....	24
2.1.2.2 Contacts digitaux-génitaux : .....	25
2.1.2.3 Contacts orogénitaux : .....	25
<b>2.2 Transmission non sexuelle :</b> .....	<b>26</b>
2.2.1 Transmission verticale : .....	26
2.2.1.1 Transmission anténatale : .....	27
2.2.1.1.1 Transmission lors de la fécondation : .....	27
2.2.1.1.2 Transmission intra-utérine : .....	28
2.2.1.2 Transmission perpartum : .....	28
2.2.1.3 Transmission post partum : .....	29
2.2.1.4 Transmission par le lait maternel : .....	30
2.2.2 Transmission horizontale : .....	30
2.2.2.1 A travers les fomites : .....	31
2.2.2.2 Transmission sanguine : .....	31
2.2.2.3 Auto-inoculation : .....	32
<b>3 Contagiosité :</b> .....	<b>32</b>
<b>4 Facteurs de risque d'infection :</b> .....	<b>32</b>
<b>5 Facteurs protecteurs :</b> .....	<b>33</b>

<b>6</b>	<b>Détection orale du HPV :</b>	<b>34</b>
6.1	Site d'échantillonnage :	34
6.2	Méthode d'échantillonnage :	34
6.3	Méthode de détection du HPV :	35
<b>7</b>	<b>Diagnostic :</b>	<b>35</b>
<b>8</b>	<b>L'épithélium de la poche parodontale, hypothétique réservoir d'HPV :</b>	<b>37</b>
<b>9</b>	<b>Infection :</b>	<b>38</b>
9.1	Infection chronique sans signes cliniques :	39
9.2	Infection avec signes cliniques :	40
9.2.1	Formes cliniques orales bénignes :	40
9.2.1.1	Lésions bénignes exophytiques :	41
9.2.1.1.1	Papillome épidermoïde :	41
9.2.1.1.2	Condylome acuminé :	45
9.2.1.1.3	Verrue vulgaire :	46
9.2.1.2	Lésions bénignes endophytiques :	48
9.2.1.2.1	Syndrome d'hyperplasie épithéliale focale :	48
9.2.1.2.2	Condylome plan :	49
9.2.1.2.3	Papulose bowénoïde :	49
9.2.1.3	Syndromes et papillomes oraux :	51
9.2.1.4	Les différents éléments diagnostiques de 4 lésions bénignes de la muqueuse buccale dues à HPV :	51
9.2.1.5	Diagnostiques différentiels des lésions bénignes :	52
9.2.2	Formes cliniques orales malignes :	52
9.2.2.1	Les différentes formes cliniques :	53
9.2.2.1.1	Les lésions pré-cancéreuses :	54
9.2.2.1.2	Le carcinome épidermoïde :	55
9.2.2.1.3	Le carcinome verruqueux :	56
9.2.2.2	Différences entre cancers HPV+ et HPV - :	58
<b>10</b>	<b>Traitements :</b>	<b>59</b>
10.1	Des lésions bénignes :	59
10.2	Des lésions malignes :	59
<b>11</b>	<b>Épidémiologie :</b>	<b>59</b>
11.1	Maladies induites par HPV :	59
11.2	Les cancers de la sphère orale :	61
<b>12</b>	<b>Prévention :</b>	<b>62</b>
12.1	Primaire :	63
12.1.1	L'éducation :	63
12.1.2	La vaccination :	65
12.1.3	Diminution des moyens de transmission :	65
12.2	Secondaire, le dépistage :	65

<b>CHAPITRE II : VACCINATION PREVENTIVE :</b>	<b>68</b>
<b>1 Rappels sur le principe général de la vaccination préventive :</b>	<b>69</b>
<b>2 Bénéfice collectif :</b>	<b>70</b>
<b>3 2 vaccins anti cancers : hépatite B et HPV :</b>	<b>70</b>
<b>4 Les différents vaccins actuellement disponibles en France :</b>	<b>71</b>
<b>5 Population à vacciner :</b>	<b>74</b>
5.1 Recommandations avant décembre 2019 :	74
5.2 Décembre 2019 : La HAS encourage la vaccination de tous les adolescents :	74
<b>6 Schéma de vaccination :</b>	<b>77</b>
6.1 Gardasil® :	77
6.2 Cervarix® :	78
6.3 Gardasil 9® :	78
<b>7 Prescription, prise en charge, délivrance, administration et don du sang :</b>	<b>78</b>
7.1 Prescription :	78
7.2 Prise en charge :	78
7.3 Délivrance :	78
7.4 Administration :	78
7.5 Don du sang :	79
<b>8 Épidémiologie :</b>	<b>79</b>
8.1 En France :	79
8.2 Dans le monde :	81
<b>9 Principales contre-indications et effets indésirables :</b>	<b>85</b>
9.1 Principales contre-indications :	85
9.1.1 Gardasil® :	85
9.1.2 Cervarix® :	85
9.1.3 Gardasil 9® :	85
9.2 Effets indésirables :	86
9.2.1 Effets indésirables communs à tous les vaccins injectables :	86
9.2.2 Gardasil® :	86
9.2.3 Cervarix® :	87
9.2.4 Gardasil 9® :	88
<b>10 Polémiques et sécurité :</b>	<b>88</b>
10.1 Causes de non vaccination et mesures d'amélioration :	88
10.1.1 Causes de non vaccination :	88
10.1.2 Mesures d'amélioration de la couverture vaccinale :	89
10.2 La France, championne des anti-vaccins :	91
10.3 La sécurité des vaccins contre les HPV :	91

# **CHAPITRE III : INTERET DE LA VACCINATION PROPHYLACTIQUE DANS LE CADRE DES INFECTIONS ORALES : ..... 93**

<b>1 Efficacité et impact : .....</b>	<b>94</b>
1.1 Le cas du cancer du col de l'utérus :.....	95
1.2 La sphère oro-faciale : .....	96
<b>2 Étude 1 : Cervical, anal and oral HPV in a adolescent inner city health clinic providing free vaccination menée par Schlech and al. en 2012 (68) .....</b>	<b>97</b>
2.1 Contexte : .....	97
2.2 Méthode : .....	97
2.3 Résultats : .....	97
2.4 Conclusion : .....	98
<b>3 Étude 2 : Reduced prevalence of oral HPV, 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica menée par Herrero and al. en 2013 : (69).....</b>	<b>98</b>
3.1 Contexte : .....	98
3.2 Méthode : .....	99
3.3 Résultats : .....	99
3.4 Conclusion : .....	99
<b>4 Étude 3 : Oral HPV prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up study 2013–2014 after gradual introduction of public HPV vaccination menée par Grön et al. en 2015 : (70).....</b>	<b>100</b>
4.1 Contexte : .....	100
4.2 Méthode : .....	100
4.2.1 L'étude et ses participants : .....	100
4.2.2 Collecte des échantillons, extraction de l'ADN et analyse du HPV : .....	100
4.2.3 Analyses statistiques : .....	101
4.3 Résultats : .....	101
4.3.1 Taux de participation : .....	101
4.3.2 Présence de HPV dans les échantillons oraux collectés : .....	101
4.4 Conclusion : .....	102
<b>5 Étude 4 : Quadrivalent HPV vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity : results from the Mid-Adult Male Vaccine Trial menée par Pinto and al. en 2016 : (71).....</b>	<b>103</b>
5.1 Contexte : .....	103
5.2 Méthodes : .....	103
5.3 Résultats : .....	103
5.4 Conclusion : .....	103

<b>6 Étude 5 : Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old) menée par Hirth and al. en 2017 (72) :</b>	<b>104</b>
6.1 Contexte :	104
6.2 Méthodes :	104
6.3 Résultats :	104
6.4 Conclusion :	105
<b>7 Étude 6 : Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States menée par Chaturvedi et al. en 2018 (73) :</b>	<b>106</b>
7.1 Contexte :	106
7.2 Méthode :	106
7.3 Résultats :	106
7.4 Conclusion :	107
<b>8 Synthèse sur l'efficacité de la vaccination au niveau de la sphère orofaciale :</b>	<b>107</b>
<b>CONCLUSION :</b>	<b>110</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :</b>	<b>113</b>

## LISTES DES FIGURES :

**Figure 1 :** Classification des HPV : Les HPV à bas risque, à tropisme muqueux responsables de condylomes génitaux sont regroupés dans la branche orange ; les HPV à haut risque, à tropisme muqueux pouvant aboutir à des néoplasies et des cancers sont regroupés dans la branche rose. Quant aux HPV à tropisme cutané, ils sont retrouvés dans la branche grise des alpha-papillomavirus, dans la branche bleue des gamma-papillomavirus et dans la branche verte des bêta-papillomavirus. La taille des branches est proportionnelle au nombre de substitution par site. (9)

**Figure 2 :** Arbre phylogénétique mis à jour de tous les types de HPV actuellement reconnus. Les papillomavirus alpha, bêta, gamma, mu et nu sont présentés respectivement en couleurs verte, bleue, rouge, rose et noire. L'arbre phylogénétique est basé sur la partie L1 du génome. L'historique évolutif a été déduit en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance basée sur le modèle Tamura-Nei (Tamura et Nei, 1993) et des analyses ont été menées dans MEGA7 (Kumar et al., 2016) (10)

**Figure 3 :** Arbre phylogénétique des PapillomaVirus du genre Alpha. Les types à haut risque et bas risque sont représentés en rose et en vert respectivement. (11)

**Figure 4 :** Rendu atomique d'une capsidite de papillomavirus dérivé d'une reconstruction d'image à la microscopie cryo-électronique du papillomavirus humain de type 16 à une résolution de 4,5 Å et coloré selon le schéma de coloration radial présenté ci-contre. (7)

**Figure 5 :** Petit icosaèdre d'environ 60 nm. Non enveloppé. Une seule molécule d'ADN circulaire est contenue dans la capsidite icosaédrique  $T = 7$ , composée de 72 pentamères. (14)

**Figure 6 :** Schéma de l'organisation du génome du virus HPV. Les gènes précoces, E1, E2, E4, E5, E6 et E7 codent pour les protéines non structurales, tandis que les gènes tardifs, L1 et L2, codent pour les protéines structurales. La longue région de contrôle, LCR, contient une origine de réplication de l'ADN et plusieurs sites de liaison pour les protéines virales et hôtes afin de réguler la réplication de l'ADN viral. Les deux principaux promoteurs P97 et P670 sont marqués. Le HPV peut s'intégrer au chromosome de la cellule hôte de manière aléatoire. Au cours de cette intégration, l'ADN circulaire double brin s'ouvre, ce qui perturbera le fonctionnement du gène E2. (6)

**Figure 7** : Représentation schématique de la progression virale et de l'expression des gènes dans la différenciation de l'épithélium pavimenteux et le mécanisme d'oncogénèse. (6)

**Figure 8** : Tableau rassemblant différents modes de transmission des HPV (5)

**Figure 9** : Schéma des différentes formes d'infection à HPV rencontrées adapté à la sphère oro-faciale. (28)

**Figure 10** : Papillome épidermoïde en distal d'une 6 mandibulaire (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 11** : Papillome épidermoïde sur la face latérale de la langue (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 12** : Papillome épidermoïde sur la face ventrale de la langue (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 13** : Papillome épidermoïde sur la face latérale de la langue (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 14 A** : Papillome épidermoïde au niveau de la gencive attachée en regard d'une 13 (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 14 B** : Papillome épidermoïde au niveau du raphé médian du palais (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 15 A** : Papillome épidermoïde au niveau du raphé médian (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 15 B** : Papillome épidermoïde au niveau du raphé médian à plus fort grossissement (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 15 C** : Exérèse chirurgicale de la lésion (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 15 D** : Pièce chirurgicale après exérèse (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 16** : Image sous fluorescence optique à large champ de papillome squameux oral. La lésion située au milieu du palais dur avec des zones de fluorescence verdâtre contrastant avec une petite zone de fluorescence rougeâtre. (33)

**Figure 17** : Condylome acuminé au niveau de la partie latérale de la langue (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 18** : Verrue vulgaire palatine (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 19** : Verrue vulgaire au niveau du visage près de la commissure labiale gauche (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 20 A** : Lèvres avec lésions papulonodulaires. (38)



**Figure 20 B :** Épithélium squameux avec parakératose, acanthose, hyperplasie et cellules koilocytaires, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; échelle = 100 µm (38)

**Figure 21 :** Lèvre supérieure présentant de nombreuses lésions papillaires isolées et confluentes impliquant la muqueuse. (41)

**Figure 22 :** La biopsie excisionnelle a révélé une lésion avec des papilles émoussées et des crêtes épithéliales allongées montrant une démarcation nette avec la muqueuse normale adjacente. Il n'y a pas eu d'invasion de la sous-muqueuse. Grossissement x40 au microscope. (41)

**Figure 23 :** Tableau récapitulatif des différents éléments diagnostiques de 4 lésions de la muqueuse dues à HPV (36)

**Figure 24 :** Schéma du devenir d'une infection à HPV oncogène (25)

**Figure 25 :** Carcinome épidermoïde végétant caractéristique, situé sur le bord lingual droit. (47)

**Figure 26 :** Tableau résumant les différentes caractéristiques et différences des cancers oropharyngés HPV + and HPV - (1)

**Figure 27 :** Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 d'après Shield et al., 2018 (50) :

**Figure 28 :** Nombre estimé de nouveaux cas de cancers liés aux HPV en France en 2015, Source : Institut national du cancer, 2018. (51)

**Figures 29 et 30 :** Formulaire de l'examen de prévention bucco-dentaire maternité (53)

**Figure 31 :** Fiche pratique résumant les huit étapes de l'examen clinique de la cavité buccale (54)

**Figure 32 :** Schéma représentant le principe de base de la vaccination (56)

**Figure 33 :** Tableau comparatif des caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles actuellement sur le marché en France

**Figure 34 :** Calendrier simplifié des vaccinations 2020, mis à jour le 16.04.20, d'après Santé publique France (56)

**Figure 35 :** Couvertures vaccinales (%) départementales contre les papillomavirus humains « schéma complet à 2 doses » à 16 ans, France, cohorte de naissance 2002 (58)

**Figure 36 :** Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et schéma complet (58)

**Figure 37 :** Données de ventes annuelles en officine de 2010 à 2018 (59)

**Figure 38** : Tableau récapitulatif des programmes de vaccination anti-HPV et choix de la population ciblée en 2019 dans le monde. (27)

**Figure 39** : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables du Gardasil® (61)

**Figure 40** : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables du Cervarix® (61)

**Figure 41** : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables du Gardasil 9® (61)

**Figure 42** : Le développement des vaccins anti HPV une démarche scientifique fondée sur les preuves (44)

**Figure 43** : Graphique représentant la prévalence des différentes souches d'HPV en fonction du statut vaccinal : Les types de HPV montrant des différences significatives (selon le test exact de Fisher  $p, 0,1$ ) sont indiqués par des crochets. (68)

**Figure 44** : Tableau récapitulatif de la prévalence des HPV oraux sur les jeunes de 18 à 30 ans en fonction du statut vaccinal (72)

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES :**

**HPV** : Human PapillomaVirus

**VPH** : Virus du Papillome Humain

**PVH** : Papillomavirus Humain

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**ICTV** : International Committee on Taxonomy of Viruses

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**LCR** : Long Control Region

**MEGA7** : Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets

**EGF** : Epidermal Growth Factor ou facteur de croissance épidermique

**PDGF** : Platelet Derived Growth Factor ou facteur de croissance dérivé des plaquettes

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR** : Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérisation en chaîne

**FEH** : Hyperplasie épithéliale focale

**TMC** : Protéine de type canal transmembranaire

**WHIM** : Verrues - hypogammaglobulinémie - infections - myélokathexis

**VADS** : Voies aéro-digestives supérieures

**HNSCC** : Head and neck squamous cell carcinoma

**VHB** : Virus de l'hépatite B

**HAS** : Haute Autorité de santé

**HCSP** : Haut Conseil de la santé publique

**CEGIDD** : Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**HSH** : Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**SGB** : Syndrome de Guillain-Barré

**NHANES** : National Health and Nutrition Examination Survey/Enquête nationale sur la santé et la nutrition

**VE** : Vaccinal efficacy/efficacité vaccinale

## **INTRODUCTION :**

Le chirurgien-dentiste est amené au cours de son exercice courant à recevoir des patients présentant différentes lésions de la muqueuse buccale. Découvertes de manière fortuite au cours de l'examen clinique ou motif principal de consultation du patient on trouvera parmi ces pathologies de la muqueuse buccale, des lésions secondaires à une infection par les Papillomavirus Humains encore appelés Human PapillomaVirus (HPV).

La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par les HPV au cours de leur vie, ces virus contribuent aux infections sexuellement transmissibles parmi les plus courantes. Si le plus souvent ces infections sont sans aucune conséquence clinique, elles peuvent être à l'origine de lésions épithéliales de la peau ainsi que des muqueuses, comme des lésions bénignes de la cavité buccale. Toute persistance de l'infection entraîne un risque de dégénérescence et de transformation maligne.

L'incidence du cancer de l'oropharynx et du cancer de la bouche augmente dans le monde entier, tant chez les jeunes non-fumeurs que chez les jeunes non-buveurs, le tabagisme et la consommation d'alcool étant considérés comme les principaux facteurs de risque. Des études épidémiologiques suggèrent une forte association entre l'infection par les HPV, en particulier les types 16 et 18, à risque oncologique élevé, qui ont déjà démontré leurs rôles étiologiques dans le cancer du col de l'utérus. (1)

Il existe aujourd'hui trois vaccins, principalement utilisés dans la prévention des cancers du col de l'utérus : un bivalent, le Cervarix<sup>®</sup>, un tétravalent, le Gardasil<sup>®</sup>, ainsi qu'un nouveau vaccin, le Gardasil 9<sup>®</sup>, nonavalent. L'efficacité de la vaccination contre le HPV n'est plus à démontrer dans la lutte contre l'apparition des lésions précancéreuses au niveau du col de l'utérus.

L'objectif de ce travail est dans un premier temps de faire le point sur les connaissances actuelles concernant les HPV et les lésions buccales qui leur sont associées. Dans un second temps on s'intéressera aux différents vaccins permettant de lutter contre la propagation des HPV et de leurs effets. Enfin la troisième partie analysera la littérature afin d'évaluer si la vaccination prophylactique présente une éventuelle efficacité dans la prévention des lésions orales dues aux HPV.

# **CHAPITRE I : HPV, TRANSMISSION, FORMES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIE :**

## **1. Les papillomavirus humains ou HPV :**

Les PapillomaVirus Humains, PVH, ou Virus du Papillome Humain, VPH, aussi appelés HPV pour Human PapillomaVirus en anglais sont des virus largement répandus dans la population générale et qui touchent aussi bien les hommes que les femmes. L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible très fréquente. Selon Santé publique France, on estime que plus de 70% des hommes et des femmes sexuellement actifs rencontreront un HPV au moins une fois au cours de leur vie. L'infection a généralement lieu au début de la vie sexuelle. Le plus souvent, elle ne s'accompagne d'aucun symptôme. La prévalence des HPV diffère selon les localisations anatomiques et les régions du monde. (2)

Plus de 200 types de papillomavirus ont été décrits, parmi lesquels, se distinguent des HPV à haut risque oncogène, responsables de cancers et d'autres à bas risque oncogène, responsables de lésions bénignes comme les papillomes et les condylomes acuminés. Le principal cancer attribuable aux HPV est le cancer du col de l'utérus mais les HPV oncogènes peuvent également être à l'origine de cancers de l'anus, du vagin, de la vulve, du pénis et certains cancers de la sphère ORL. La part des cancers attribuable aux HPV est variable selon le type de cancer. (2) L'infection à HPV est associée à plus de 96 % des cancers du col de l'utérus, 93 % des cancers anaux, 64 % des cancers vaginaux et 36 % des cancers péniens. Les HPV sont également associés à certains cancers de la sphère ORL (3).

Ces virus infectent la peau et les muqueuses, on les retrouve le plus souvent au niveau des zones intimes et des voies aérodigestives supérieures. Leur tropisme est épithélial, infectant les cellules épithéliales squameuses, les kératinocytes, au niveau de la peau et des muqueuses.

Ils sont doués d'une grande résistance en milieu extérieur ce qui facilite leur transmission. (4). Cette dernière se fait principalement par contact direct et par voie sexuelle et est favorisée par des microtraumatismes des tissus. De nombreux autres modes de transmission ont également été décrits. (5)

Les papillomavirus sont les plus vieux virus existants, datant de la fin du Paléozoïque, il y a 330 millions d'années. Les papillomavirus présentent une grande diversité génotypique et ont une spécificité d'espèce stricte : il existe des papillomavirus

humains et animaux, un virus humain ne peut infecter un organisme animal et inversement. Les anciens papillomavirus à tropisme muqueux ont commencé à se développer il y a environ 90 millions d'années. Au cours de leur évolution, les papillomavirus humains se sont développés, acquérant la capacité d'utiliser des protéines cellulaires humaines pour la réplication et de garder le silence en détournant les systèmes cellulaires et immunitaires à plusieurs niveaux. Les manifestations des infections à HPV peuvent être multiples, allant d'infections asymptomatiques à des lésions bénignes verruqueuses ou potentiellement malignes, de la néoplasie intraépithéliale jusqu'aux carcinomes invasifs. (6)

### 1.1. Classification :

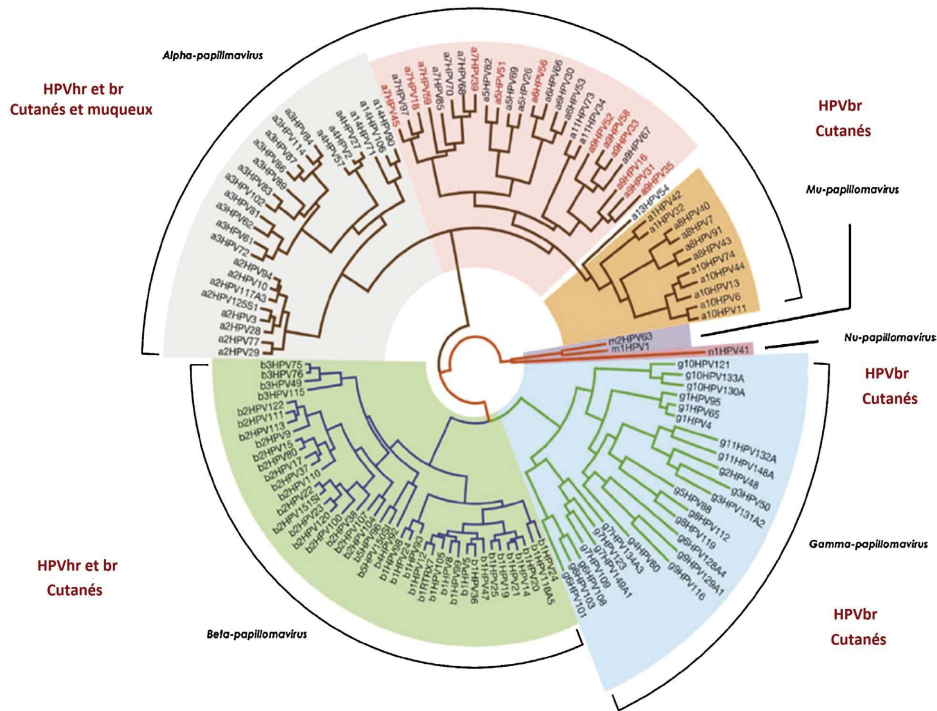
#### 1.1.1 Classification nucléotidique :

Le Comité international sur la taxonomie des virus (ICTV) a officiellement classé les HPV dans la famille des Papillomaviridae. (7)

Les Papillomaviridae constituent une grande famille de virus avec plus de 200 types décrits à ce jour. Leur coévolution depuis plusieurs siècles avec leur hôte a abouti à la division de la famille en cinq genres qui diffèrent par leur tropisme cutané ou muqueux et leur pathogénicité principalement liée au risque oncogène bas ou élevé. (8)

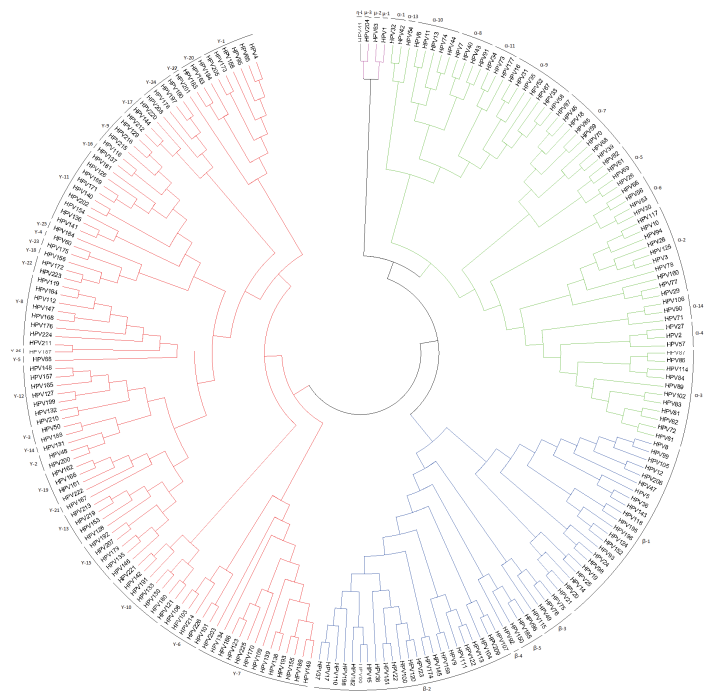
Les HPV sont classés en genres, espèces, types, sous-types, lignées et souches selon le degré d'homologie des séquences nucléotidiques. (8)

Les HPV sont repartis au sein de cinq genres ( $\alpha$  ;  $\beta$  ;  $\gamma$  ;  $\mu$  et  $\eta$  ) dans la classe des Papillomaviridae. Les genres ont des homologies de séquence nucléotidique de 60 % et sont divisés en espèces avec des homologies de séquences comprises entre 60 % et 70 %. Les HPV sont ensuite classés par type au sein de chaque espèce. La définition d'un type correspond à une différence nucléotidique dans la région de la capsid (L1) supérieure à 10 % et la définition d'un sous-type à une différence comprise entre 2 % et 10 %. Plus récemment, l'analyse de génomes entiers d'HPV a permis de mettre en évidence des lignées correspondant à une différence nucléotidique autour de 1 %, ainsi que des sous- lignées correspondant à une différence nucléotidique entre 0,5 % et 0,9 %. (8)



**Figure 1 :** Classification des HPV : Les HPV à bas risque, à tropisme muqueux responsables de condylomes génitaux sont regroupés dans la branche orange ; les HPV à haut risque, à tropisme muqueux pouvant aboutir à des néoplasies et des cancers sont regroupés dans la branche rose. Quant aux HPV à tropisme cutané, ils sont retrouvés dans la branche grise des alpha-papillomavirus, dans la branche bleue des gamma-papillomavirus et dans la branche verte des bêta-papillomavirus. La taille des branches est proportionnelle au nombre de substitution par site. (9)

**Figure 2 :** Arbre phylogénétique mis à jour de tous les types de HPV actuellement reconnus. Les papillomavirus alpha, bêta, gamma, mu et nu sont présentés respectivement en couleurs verte, bleue, rouge, rose et noire. L'arbre phylogénétique est basé sur la partie L1 du génome. L'historique évolutif a été déduit en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance basée sur le modèle Tamura-Nei (Tamura et Nei, 1993) et des analyses ont été menées dans MEGA7. (Kumar et al., 2016) (10)





Le centre de référence international du HPV confirme les séquences d'ADN des nouveaux types de HPV après le clonage des génomes entiers, attribue des numéros de type aux HPV, gère les clones et distribue les échantillons des références utilisés pour la recherche (10)

Les nouveaux types de HPV sont étiquetés par ordre numérique une fois que le génome entier a été cloné et déposé dans le centre international de référence du HPV. Actuellement, HPV-16, dans l'espèce 9 est le plus puissant virus humain oncogène connu.(6)

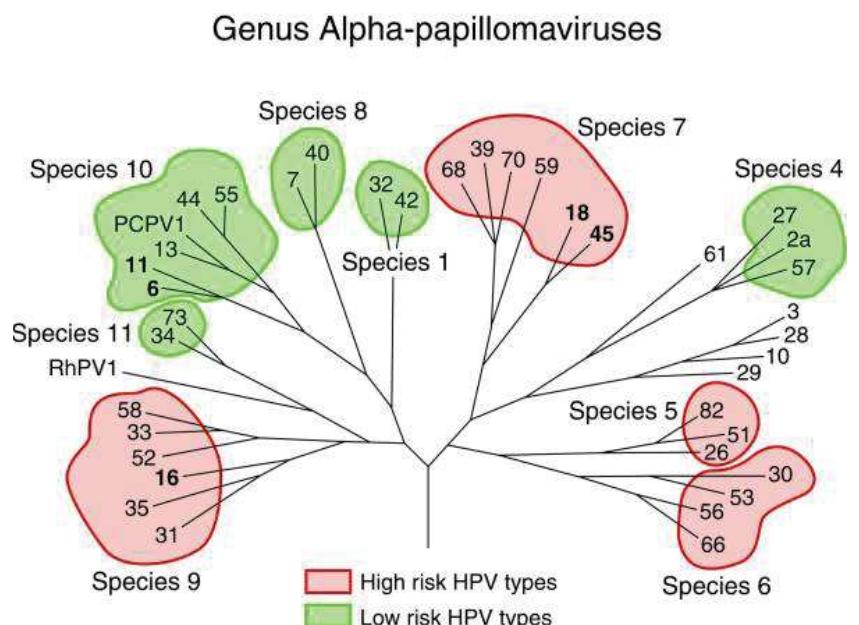
Le génotypage de l'ADN du HPV précis et comparable au niveau international, est essentiel pour la recherche sur le vaccin anti-HPV et pour la surveillance du HPV. Dans le but d'améliorer et de normaliser la qualité des services de laboratoire HPV, l'OMS a mis en place un réseau mondial de laboratoires HPV (HPV LabNet) en 2005. (10)

### 1.1.1.1 Le genre Alpha :

Les papillomavirus humains du genre alpha revêtent une importance clinique majeure car ce genre contient la plupart des HPV de la muqueuse, qui comprennent des HPV dits à faible risque et à haut risque. Les HPV muqueux à faible risque, tels que HPV-6 et HPV-11, provoquent des papillomes et condylomes bénins, alors que les HPV muqueux à haut risque, tels que HPV-16 et HPV-18, provoquent des lésions intraépithéliales épidermoïdes pouvant évoluer en cancer de l'épithélium cellulaire dans la région de la tête et du cou et/ou du tractus anogénital.(6)

**Figure 3 :** Arbre phylogénétique des PapillomaVirus du genre Alpha

Les types à haut risque et bas risque sont représentés en rose et en vert respectivement. (11)



### 1.1.2 Classification par site :

D'un point de vue pratique, il est classique de différencier les HPV muqueux des HPV cutanés en fonction du site préférentiel de développement des lésions qui leurs sont associées. (12)

### 1.1.3 Classification selon le potentiel oncogène :

Une autre classification des HPV existe selon leur potentiel oncogène d'après l'International Agency for Research on Cancer, 2012 (13) :

Potentiel oncogène :	Type d'HPV :
HPV à haut risque oncogène	
<b>Groupe 1 : agents cancérigènes</b>	16*,18*,31*, 33*, 35, 39, 45*, 51, 52*, 56, 58*, 59
<b>Groupe 2A : agents probablement cancérigènes</b>	68
<b>Groupe 2B : agents peut être cancérigènes</b>	26, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97
HPV à faible risque oncogène	6*, 11*

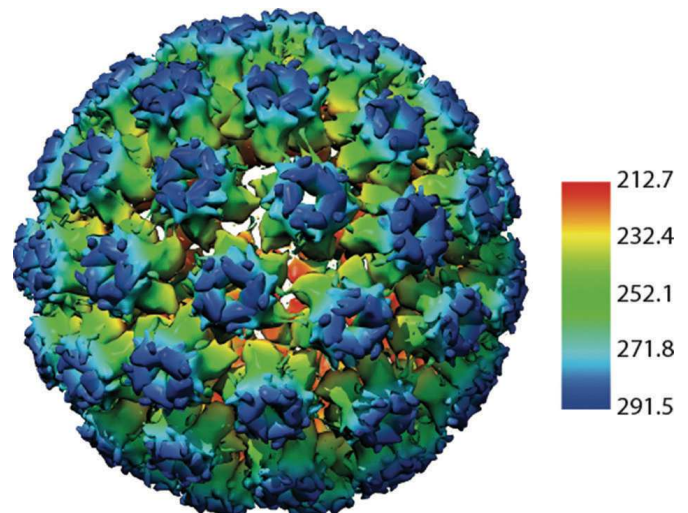
\*HPV ciblés par le vaccin nonavalent

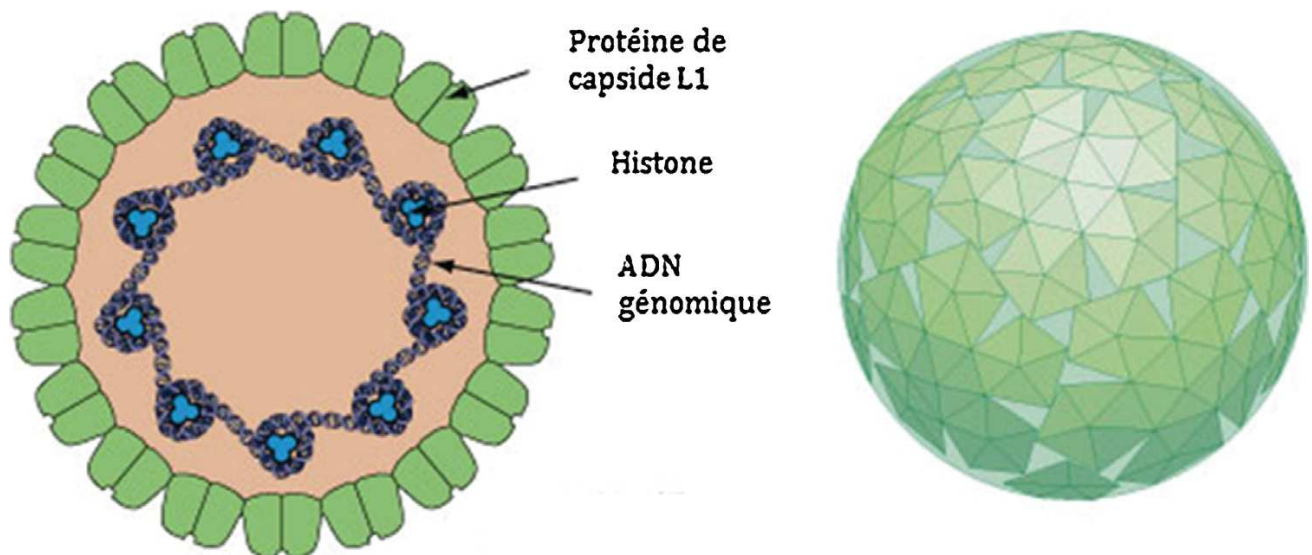
## 1.2 Structure et génome :

### 1.2.1 Structure :

Les HPV sont de petits virus nus, c'est-à-dire non enveloppés, de 60 nm de diamètre, à capsidie icosaédrique composée de 72 capsomères.

**Figure 4** : Rendu atomique d'une capsidie de papillomavirus dérivé d'une reconstruction d'image à la microscopie cryo-électronique du papillomavirus humain de type 16 à une résolution de 4,5 Å et coloré selon le schéma de coloration radial présenté ci-contre. (7)





**Figure 5** : Petit icosaèdre d'environ 60 nm. Non enveloppé. Une seule molécule d'ADNdb circulaire est contenue dans la capsid icosaédrique  $T = 7$ , composée de 72 pentamères. (14)

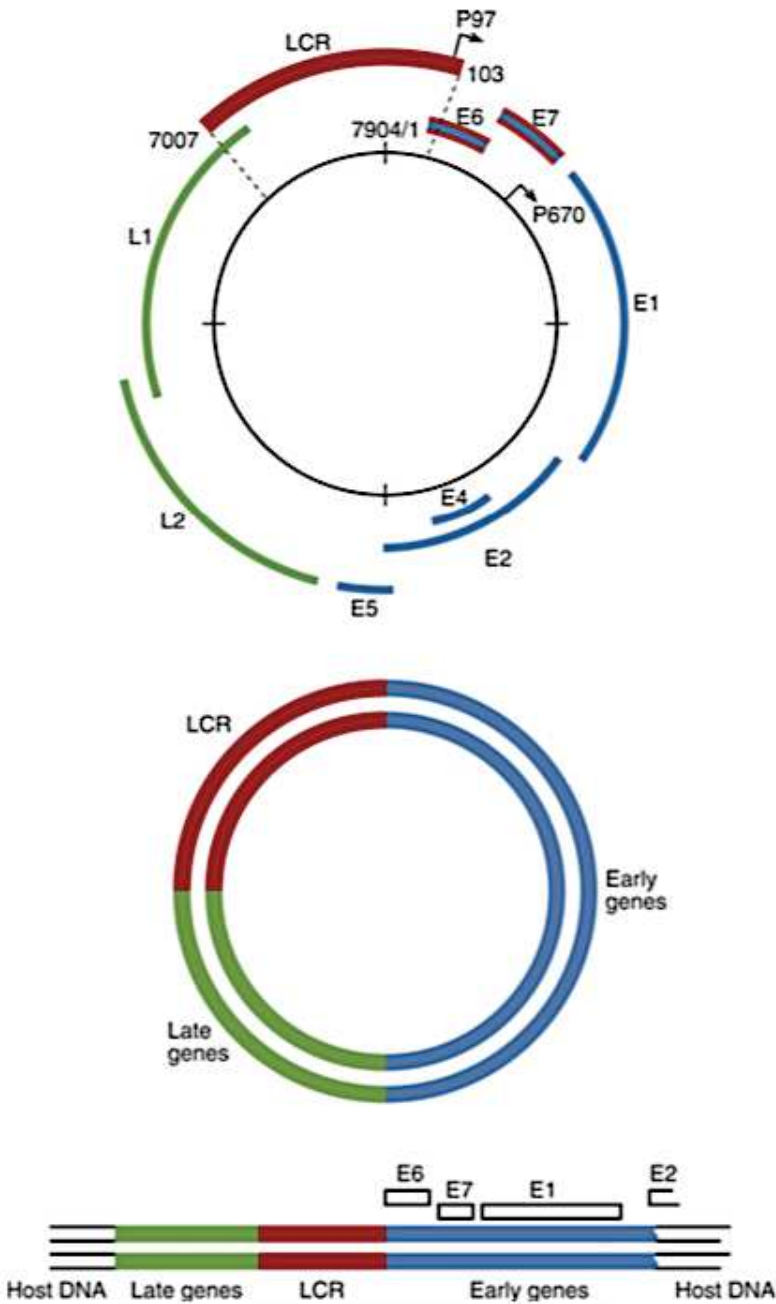
### 1.2.2 Génome :

Leur génome est constitué d'un ADN circulaire, double brin, d'environ 8000 paires de bases. Un seul brin du génome de l'ADN est transcrit. Le génome viral HPV est composé d'une région non codante, régulatrice, aussi appelée : Long Control Region ou LCR et de deux régions codantes.

Au sein des régions codantes :

- L'une code les protéines précoces correspondant aux protéines non structurales, early protein (E), 1 à 7, incluant les oncogènes viraux E6 et E7
  - L'autre code les protéines tardives, late protein (L) correspondant aux protéines structurales L1 et L2, respectivement protéine majeure et mineure de capsid.
- (7)

La troisième région du génome, non codante, est la longue région de contrôle, également appelée région régulatrice en amont, située entre les cadres de lecture ouverts L1 et E6. La longue région de contrôle contient l'origine de la réplication de l'ADN et des sites de liaison des protéines cellulaires virales et hôtes pour le contrôle de la transcription virale. (6)



**Figure 6 :** Schéma de l'organisation du génome du virus HPV. Les gènes précoces, E1, E2, E4, E5, E6 et E7 codent pour les protéines non structurales, tandis que les gènes tardifs, L1 et L2, codent pour les protéines structurales. La longue région de contrôle, LCR, contient une origine de réplication de l'ADN et plusieurs sites de liaison pour les protéines virales et hôtes afin de réguler la réplication de l'ADN viral. Les deux principaux promoteurs sont P97 et P670. Le HPV peut s'intégrer au chromosome de la cellule hôte de manière aléatoire. Au cours de cette intégration, l'ADN circulaire double brin s'ouvre, ce qui perturbera le fonctionnement du gène E2. (6)

### 1.3 Cycle de réplication :

Le HPV infecte les cellules basales des épithéliums squameux stratifiés qui sont exposés après une blessure épithéliale ou un micro traumatisme. Les récepteurs du HPV et le mode d'entrée virale dans la cellule sont encore partiellement inconnus. À cette fin, la plupart des données ont été recueillies auprès de HPV16. Dans la matrice extracellulaire ou la membrane basale, le HPV-16 se lie provisoirement à la laminine 332 et/ou aux protéoglycanes de sulfate d'héparane. L'endocytose se produit via un mécanisme de type macropinocytose impliquant l'actine. La protéine de capsid mineure, L2, assure la médiation de la livraison du génome viral au noyau des cellules

épithéliales. L'entrée du génome viral dans le noyau nécessite une mitose et ce processus est médié par L2. Après l'entrée dans le noyau, L2 et le génome viral se co-localisent au niveau d'agrégats multiprotéiques inter-chromosomiques, collectivement appelés domaine nucléaire 10, qui est une étape critique dans l'établissement d'une infection active et permet la transcription du génome viral. (6)

Le cycle de vie du HPV est étroitement associé au programme de différenciation de l'épithélium pavimenteux de l'hôte infecté d'une manière encore inconnue. Ainsi, le HPV ne peut pas être produit in vitro, ce qui a entravé la dissection détaillée du cycle de vie de ce virus. En conséquence, il n'y a toujours pas de définitions virologiques pour une infection au HPV productive, chronique ou latente. (6)

Au cours du cycle de vie du HPV, E1 et E2 sont parmi les premières protéines virales à s'exprimer. L'ADN viral est maintenu dans les cellules épithéliales basales sous la forme d'un plasmide ou épisome à copies multiples stable. Les génomes viraux se répliquent dans la division cellulaire pendant la phase S, assurant une infection persistante des cellules basales. Dans cette phase « latente » du cycle de vie viral, les génomes du HPV devraient persister dans les cellules épithéliales basales pendant des années, voire des décennies. Cependant, à un moment donné, un passage d'une répllication stable à une répllication d'ADN viral végétatif doit se produire pour permettre la production de génomes pour le conditionnement en virions. Le mécanisme de régulation de cet interrupteur est encore inconnu. E4 est incorporé dans le gène E2 et est principalement exprimé en tant que protéine de fusion E1<sup>E4</sup> pendant les derniers stades du cycle de vie du HPV. E4 se lie aux filaments de cytokératine, perturbant leur structure, et est soupçonné de jouer un rôle dans l'évasion virale de l'épithélium desquamé. E5 est une petite protéine transmembranaire oncogène hydrophobe à passage unique qui forme des dimères et active et interagit avec les récepteurs de la tyrosine kinase, y compris le récepteur du facteur de croissance épidermique, EGF, et le facteur de croissance dérivé des plaquettes, PDGF. Les protéines E5 du papillomavirus humain jouent un rôle dans l'apoptose et également dans l'évasion de la réponse immunitaire. Les protéines E6 et E7 du papillomavirus humain entraînent toutes deux une entrée dans le cycle cellulaire pour permettre une amplification du génome dans les couches épithéliales supérieures. (6)

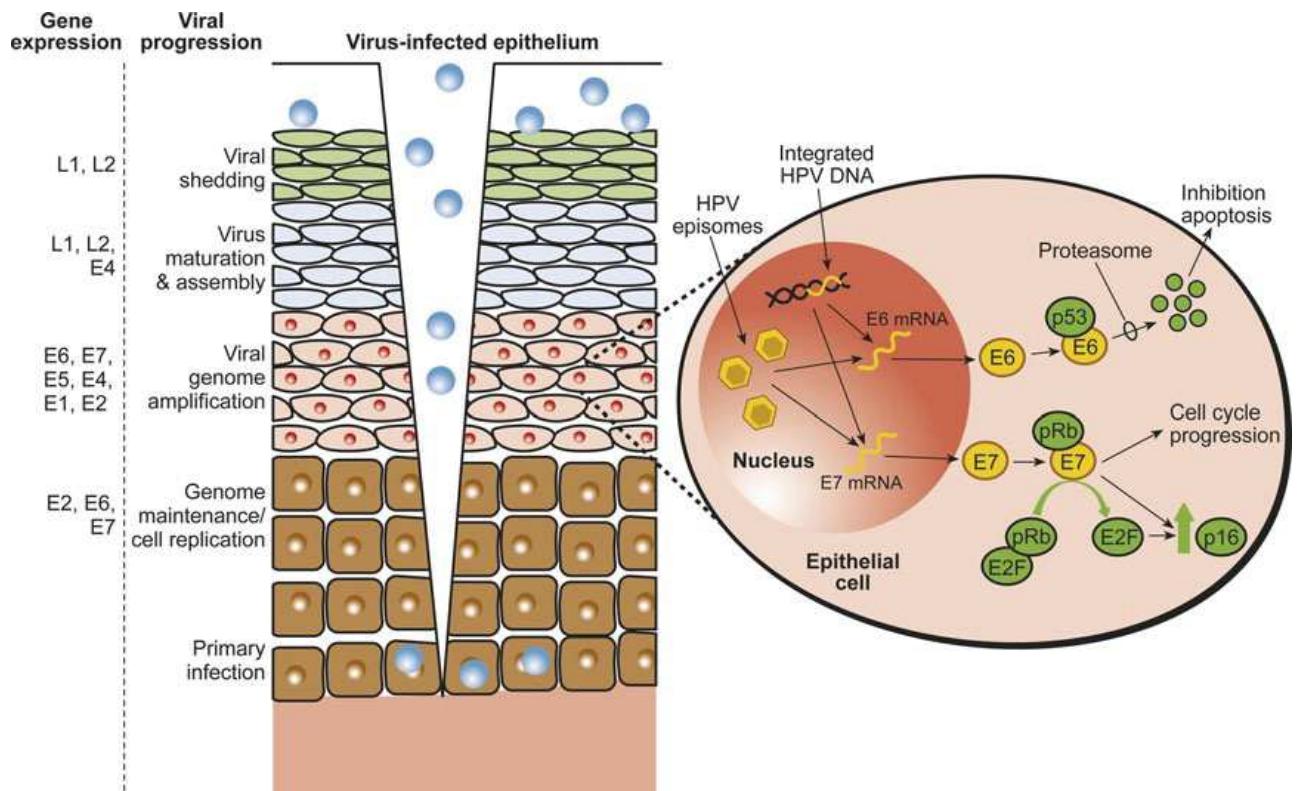
#### 1.4 Mécanismes d'oncogénèse :

Pendant la cancérogenèse, le génome du HPV s'intègre fréquemment dans un chromosome de la cellule hôte. L'intégration est aléatoire et chaque site est unique selon la manière et l'endroit où le virus s'intègre. Au cours de l'intégration, l'expression du répresseur transcriptionnel, E2, est souvent perdue. L'expression persistante de E6 et E7 est nécessaire pour le maintien du phénotype transformé des cellules de carcinome. Les activités transformatrices des oncoprotéines à haut risque E6 et E7 sont liées à leur capacité à s'associer et à déréguler plusieurs complexes protéiques, régulateurs cellulaires, dont les plus importants sont p53 et pRB. Après l'intégration virale des HPV à haut risque, l'expression des gènes E6 et E7 est définitivement régulée à la hausse. (6)

Le HPV E6 se lie et dégrade p53, ce qui conduit à l'inhibition de l'apoptose. Les protéines HPV E6 à haut risque ont des activités oncogéniques. Ils se lient et dégradent p53, ainsi que les protéines de signalisation de l'hôte cellulaire avec des domaines d'interaction protéine-protéine, c'est-à-dire les protéines à domaine PDZ, et ils activent la télomérase. (6)

La protéine HPV E7 se lie et dégrade la protéine suppresseur de tumeur du rétinoblastome, pRB, interrompant son interaction avec le facteur de transcription E2F. La libération et l'activation d'E2F entraînent l'expression de gènes en phase S et la progression du cycle cellulaire. La régulation positive de p16 est induite par une perturbation médiée par le HPV de E7, ce qui conduit à une accumulation cellulaire de p16. (6)





**Figure 7** : Représentation schématique de la progression virale et de l'expression des gènes dans la différenciation de l'épithélium pavimenteux et le mécanisme d'oncogénèse. (6)

## 2 Modes de transmission :

Les infections à HPV sont le plus souvent transmises lors de contacts intimes peau à peau, principalement sexuels. Les rapports sexuels avec pénétration sont propices à cette dissémination. D'autres modes de transmission sont décrits mais représentent des voies mineures de contamination.

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

**Figure 8** : Tableau rassemblant différents modes de transmission des HPV (5)

## 2.1 Transmission sexuelle :

### 2.1.1 Transmission sexuelle avec pénétration :

La transmission du HPV est principalement sexuelle. Hommes et femmes sont les deux principaux maillons de la chaîne de transmission de ce virus. Ils peuvent être à la fois porteurs asymptomatiques, transmetteurs et aussi victimes d'une infection par HPV.

L'infection par HPV est contagieuse : la transmission se fait principalement par contact intime, de peau à peau avec une/des personnes porteuses du virus. La relation sexuelle avec pénétration augmentant le contact de la peau et des muqueuses il est facilement compréhensible que la transmission sexuelle avec pénétration soit la voie majeure de contamination. La plupart des personnes sont contaminées dès le début de leur vie sexuelle. (2)

De nombreuses études ont montré que les rapports sexuels sont le premier mode de transmission génitale d'HPV, en particulier à travers des travaux sur la propagation des condylomes acuminés entre partenaires sexuels. Des travaux plus récents, basés sur la concordance des phénotypes viraux entre partenaires sexuels ont permis de confirmer ce mode de transmission. (5) La faible prévalence de l'infection à HPV chez les patientes vierges (2 %) conforte le rôle majeur des rapports sexuels dans la transmission mais laisse supposer aussi que d'autres voies de contagion sont possibles, soit par des jeux érotiques sans pénétration, soit par d'autres événements sans rapports avec la sexualité. (5)

### 2.1.2 Transmission sexuelle sans pénétration :

#### 2.1.2.1 Salive :

Malgré de nombreuses études sur l'infection à HPV dans la région génitale, on en sait peu sur la prévalence de l'infection à HPV par voie orale. D'Souza et al. publient la première étude démontrant que les taux d'infection orale au HPV augmentent avec des baisers profonds et des partenaires sexuels multiples, ce qui suggère que la salive est un milieu favorable à la transmission du HPV. (15)

Des études récentes ont mis en lumière la transmission sexuelle par voie orale via le sexe oral et les baisers ayant recours à la langue. Une grande analyse regroupée de



huit études de cohorte a mis en évidence des associations positives entre les comportements sexuels oraux et les cancers de l'oropharynx, des amygdales et de la base de la langue. (16)

Les infections à HPV par voie orale ont été liées au comportement sexuel, des preuves récentes confirment leur transmission horizontale, bouche à bouche. (16)

#### 2.1.2.2 Contacts digitaux-génitaux :

Le sexe sans pénétration ou l'inoculation par les doigts peut infecter le partenaire, en effet les adultes atteints de verrues génitales peuvent transmettre leurs types de HPV génitaux à leurs partenaires sexuels par contacts digitaux-génitaux. (17)

#### 2.1.2.3 Contacts orogénitaux :

Il existe des preuves épidémiologiques évidentes que les tumeurs de la tête et du cou sont liées à des changements de comportement sexuel et qu'ils sont liés à la transmission sexuelle du HPV. Le nombre de cas de cancer de la bouche et de l'oropharynx est en augmentation, en particulier chez les jeunes individus ne présentant pas d'habitude toxique, tel que le tabac et/ou l'alcool. En effet des preuves commencent à exister suggérant que certaines pratiques sexuelles, telles que le sexe oral par contact oral-génital et d'autres comme le contact oral-anal, et certains comportements sexuels comme avoir de nombreux partenaires sexuels favoriseraient le fait que le virus atteigne la cavité buccale et serait en mesure de jouer un rôle dans le développement de néoplasie dans la région oropharyngée. (1)

À titre d'illustration, la prévalence de l'infection par le HPV par voie orale est faible (0,9%) dans un échantillon de 334 patients présentant une infection génitale au HPV, cependant, le taux d'infection buccale peut augmenter considérablement si l'on pratique le sexe oral. Dans une étude portant sur 43 femmes présentant une infection génitale au HPV16, 53% ont développé une infection buccale si elles fournissaient (fellation) et recevaient (cunnilingus) des relations sexuelles orales de leurs partenaires, suggérant une forte corrélation entre le sexe oral et l'infection orale à HPV. (15)

La revue systématique publiée par Nguyen et al a étudié la prévalence des relations sexuelles orales chez les américains dans différents groupes d'âge, la prévalence de l'infection à HPV 16 signalée dans les cancers de l'oropharynx et de la corrélation entre les relations sexuelles orales et les cancers de l'oropharynx. Les résultats montrent qu'aux États-Unis, l'augmentation des carcinomes oropharyngés serait en lien avec l'infection par le HPV16. Le cancer de la tête et du cou provoqué par HPV 16 résulterait de baisers profonds et de relations sexuelles orogénitales. (15)

Le sexe oral est répandu chez les adolescents et les adultes sexuellement actifs. Dans une enquête menée auprès de 12 571 hommes et femmes américains âgés de 15 à 44 ans, plus de 75% avaient eu des relations sexuelles orales. Plus inquiétant encore, le sexe oral est en train de devenir populaire chez les adolescents et les collégiens qui sont encore immatures psychologiquement et ne comprennent pas toutes les conséquences de leurs actes. (15)

60% des cancers de l'oropharynx signalés aux États-Unis sont associés à des infections à HPV 16. Les personnes qui ont eu des relations sexuelles orales avec plusieurs partenaires sont à risque de développer un cancer de l'oropharynx et doivent être informées de la possibilité de pratiquer des relations sexuelles sans risque ou de se faire vacciner. (15)

Même si seule une petite fraction des personnes infectées par le HPV par voie orale développe un cancer de l'oropharynx et que d'autres facteurs sont donc clairement en jeu, le public devrait être conscient du fait que le sexe oral est un vrai sexe avec danger de contracter une maladie sexuelle transmissible. Des mesures d'information et de prévention simples mais importantes devraient réduire de manière significative le risque de transmission du HPV et de ce fait le développement d'un cancer. (15)

## 2.2 Transmission non sexuelle :

### 2.2.1 Transmission verticale :

Selon le Medical Subject Headings, on entend par transmission verticale la transmission de maladies infectieuses d'une génération à une autre. Elle inclut la transmission in utero ou intrapartum par exposition au sang ou aux sécrétions, et l'exposition postpartum. (18)

La mère joue un rôle central dans l'infection de sa progéniture. La cavité buccale pourrait même être le premier site d'entrée du HPV dans le corps humain. (6)

Plusieurs études ont montré que les enfants nés de mères positives au HPV courent un risque plus élevé de devenir positifs au HPV. Contrairement aux infections à HPV de la peau, les infections à HPV des muqueuses ont été considérées comme des infections sexuellement transmissibles, bien que des HPV aient également été détectés sur des vierges, des nourrissons et des enfants, dans les muqueuses buccales et génitales. Cela implique un mode de transmission non sexuel. La transmission périnatale a été considérée comme l'explication la plus probable de la présence du HPV chez les nouveau-nés. Une méta-analyse portant sur 3 128 couples mère-enfant a montré que les enfants de mères positives au HPV étaient 33% plus susceptibles d'être positifs au HPV que les enfants nés de mères négatives au HPV. Ce risque était encore plus élevé (45%) lorsque seules les infections à HPV à haut risque étaient prises en compte. On a estimé que la transmission verticale du HPV était le mode d'acquisition du virus le plus probable chez 20% de ces enfants, et d'autres explications plausibles incluaient un taux d'infection plus élevé au cours de l'allaitement précoce d'une mère à son enfant.(6)

#### 2.2.1.1 Transmission anténatale :

De la mère, le virus peut être transmis à l'embryon, au fœtus ou au bébé pendant la grossesse ou l'accouchement.

D'après la méta-analyse de Zouridis et al, le pourcentage total de transmission verticale du HPV prénatal était de 4,936% (IC 95% : 1,651–9,849), avec une hétérogénéité modérée entre les études (I<sup>2</sup> = 72,22%). (19)

##### 2.2.1.1.1 Transmission lors de la fécondation :

L'infection pourrait survenir au moment de la fécondation via un ovocyte ou un spermatozoïde infecté. (20) Le virus a été détecté dans le plasma sérial et les spermatozoïdes. Il n'existe actuellement aucune étude significative sur la détection du HPV dans les ovocytes. (17)

#### 2.2.1.1.2 Transmission intra-utérine :

Il n'y a pas de phase virémique du HPV et une propagation hématogène de la mère au fœtus est peu probable. Un fœtus peut être infecté par les micro-déchirures dans les membranes fœtales ou par le placenta si la mère présente une infection génitale au HPV. Les taux de détection de l'ADN du HPV dans les échantillons placentaires ont varié de 0% à 42,5% en temps normal. Fedrizzi et al. ont récemment rapporté que l'ADN du HPV était 3,5 fois plus fréquent dans les échantillons de l'endomètre de femmes enceintes fumeuses que chez les non-fumeuses. (17)

Il y a une absence complète d'informations concernant la période d'incubation exacte du HPV et la persistance de l'infection chez les nouveau-nés infectés par voie congénitale. Le principal mode de transmission de la mère à l'enfant se produit pendant la grossesse et au moment de l'accouchement. (17)

#### 2.2.1.2 Transmission perpartum :

La plupart des infections chez les nouveau-nés se produit au moment de l'accouchement. La concordance du type d'HPV entre mères et nouveau-nés suggère une transmission périnatale. La transmission périnatale se produit généralement par contact direct avec les voies génitales maternelles infectées ou par infection ascendante, en particulier après une rupture prématurée des membranes. (17)

Les femmes atteintes de verrues génitales, qui évoluent souvent vers une infection persistante par le HPV, ont un risque de transmission intra-utérine au fœtus plus élevé. La concordance du type de HPV entre la mère et le nouveau-né est de 39%, la fourchette allant de 0,2 à 73%. (17)

Selon les données épidémiologiques, l'immunisation des femmes avant la grossesse n'est pas recommandée, car le risque d'infection est faible. Lors de l'accouchement vaginal, le risque d'infection est faible et la césarienne n'est pas recommandée en cas d'infection génitale par le HPV chez la femme enceinte. Selon la méta-analyse de Medeiros et al., le risque relatif cumulé de transmission verticale est de 4,8. Il existe des résultats controversés concernant la persistance de l'infection à HPV chez les bébés infectés à la naissance. La persistance de l'infection acquise à la naissance est très rare chez les nourrissons et il convient d'envisager d'autres modes de

transmission par contact étroit ou par le biais de fomites chez les enfants infectés par le HPV. Selon une étude prospective menée par Rombaldi et al., les nourrissons présentant un ADN HPV positif à la naissance, étaient négatifs à l'âge de 6 mois lors de prélèvement d'échantillons buccaux. Une autre étude a révélé que les infections à HPV contractées par transmission verticale persistaient pendant 2 ans. Certains HPV à haut risque, principalement le HPV-16, ont été détectés dans les écouvillons oraux de nouveau-nés, de nourrissons et d'enfants. (17)

Selon l'article de synthèse publié par LaCour et Trimble, les nouveau-nés et les nourrissons peuvent être infectés par le HPV par les voies sexuelles et non sexuelles. (17)

Ces données corroborent fortement l'hypothèse selon laquelle le HPV peut être transmis verticalement et provoquer une véritable infection de la muqueuse buccale du nouveau-né. Chez une partie de ces enfants, les infections orales à HPV contractées à la naissance peuvent persister plusieurs années sans que des lésions cliniques significatives ne se développent. Fait important, ces infections infantiles précoces représentent également une infection active, car une immunité à médiation cellulaire spécifique du HPV est observée chez ces enfants sexuellement inexpérimentés. Ces observations corroborent l'hypothèse selon laquelle la muqueuse buccale est un site commun de première exposition au HPV et pourraient expliquer pourquoi la moitié des adultes en bonne santé présentent une immunité à médiation cellulaire spécifique au HPV, quel que soit leur statut sexuel ou leur partenaire.

#### 2.2.1.3 Transmission post partum :

Le HPV peut être transmis horizontalement chez les adultes et les enfants non exposés sexuellement, par auto-inoculation, hétéro-inoculation ou par le biais de fomites. En post-partum, l'infection à HPV chez les mères peut entraîner une infection chez les bébés par contact étroit.

Le HPV peut être transmis parmi les membres de la famille par un baiser ou un contact digital. Les enfants contractent l'infection des membres de la famille proche et des personnes en charge, porteurs de verrues aux mains, lors du nettoyage de la région ano-génitale à l'occasion du change. L'infection orale au HPV joue un rôle important

dans la transmission virale entre les membres de la famille. Le virus persiste plus longtemps dans la cavité buccale que dans la région génitale chez les enfants et les types d'infection buccale les plus répandus sont les types à faible risque, HPV-6 et -11. Une infection orale au HPV peut, rarement, constituer un risque potentiel pour la santé des nouveau-nés sous la forme de papillomatose respiratoire juvénile récurrente.

Bien que la prévalence des abus sexuels soit très faible chez les enfants atteints de verrues génitales elle reste néanmoins notable. Lorsque les enfants présentent des verrues génitales, un examen clinique approfondi doit être effectué pour rechercher des lésions d'aspect similaire chez les tuteurs et les personnes qui s'en occupent.

Des études prospectives à long terme sont nécessaires en raison de la rareté des données sur le temps nécessaire à la disparition naturelle de l'infection dans la population naïve sexuellement. Des études de suivi sont essentielles dans la population non exposée sexuellement pour comprendre la possibilité de persistance et de progression ultérieure vers des lésions invasives. (17)

#### 2.2.1.4 Transmission par le lait maternel :

Même si des cas d'isolement de l'ADN du HPV ont été signalés, y compris à haut risque, dans du lait maternel et du colostrum il n'y avait pas de concordance entre l'ADN du HPV isolé du lait maternel et celui détecté dans les échantillons cervicaux ou oraux des mères. Une étude récente portant sur 21 mères positives pour le HPV et 11 mères négatives pour le HPV réalisée par Mammas et al. n'a pas réussi à démontrer l'ADN du HPV à haut risque dans le lait maternel. Il n'est donc pas conseillé de restreindre l'allaitement si la mère est infectée par le HPV. (17)

#### 2.2.2 Transmission horizontale :

La transmission horizontale se définit par le passage d'un agent pathogène biologique d'un hôte à un sujet réceptif, indépendamment des liens de parenté.

### 2.2.2.1 A travers les fomites :

La transmission peut se faire par l'intermédiaire d'objets souillés : vêtements, sous-vêtements en particulier, surfaces de contact... Ce type de transmission est possible mais reste rare.

Il apparaît une possible transmission par contact avec une surface infectée ou autres fomites susceptibles de propager une infection d'un individu à un autre. Ces éléments soulignent l'importance de règles d'hygiène strictes surtout dans des centres à haute prévalence d'HPV.(5)

Le HPV entre dans la catégorie de l'un des agents les plus difficiles à désinfecter. HPV 16 par exemple résiste à la dessiccation et à différents produits mais pas au passage dans un autoclave ou au traitement à l'alcool concentré. (5) Tenant compte du risque cancérogène établi associé à ce virus, le personnel de santé devrait revoir certaines pratiques de désinfection. Selon la recommandation des Centers for Disease Control and Prevention, pour une désinfection appropriée, des désinfectants de haut niveau ou des solutions de remplacement non chimiques doivent être utilisés pour éliminer les virus non enveloppés. (17)

Il faut donc rester vigilant dans notre domaine et appliquer les règles d'hygiène classiques qui permettent de se prémunir de ce genre de contamination. Les politiques de soins de santé devront peut-être être réévaluées/établies pour garantir la sécurité des instruments médicaux et réduire le risque d'infection nosocomiale par le HPV. (21)

### 2.2.2.2 Transmission sanguine :

L'infection par HPV est une infection locale des épithéliums cutanéomuqueux siégeant au niveau des cellules basales sans passage sanguin. Il n'y a à priori ni virémie ni transmission sanguine. (5)

### 2.2.2.3 Auto-inoculation :

L'auto-inoculation est le fait d'introduire à une zone de son corps, un germe provenant d'une autre zone du même corps.

La transmission du HPV peut se produire entre les sites anatomiques du même individu par l'auto-inoculation. (22) Chez la femme, l'auto-inoculation est aussi possible, mais rarement, par propagation à partir du vagin vers l'anus et de l'anus au vagin, à l'essuyage en particulier. (23). L'auto-inoculation peut également se produire par grattage de la région génitale. Même les HPV 16 et 18 à haut risque peuvent être transmis par auto-inoculation. (17)

Afin de bien comprendre l'évolution naturelle de l'infection à HPV acquise par la voie non sexuelle, des études prospectives à long terme doivent encore être entreprises.

La perception de modes de transmission non sexuels possibles peut permettre d'éviter les procédures d'enquête chez les enfants et les adolescents non exposés à la sexualité.

### 3 Contagiosité :

La contagiosité de l'infection à papillomavirus est élevée : environ 60 % des partenaires de personnes infectées développeront eux même une infection à HPV. (5)

### 4 Facteurs de risque d'infection :

Plus la charge virale HPV est importante chez l'un des partenaires, plus le risque que l'autre partenaire ait un statut HPV identique positif est élevé.

La transmission de l'HPV, principalement par voie sexuelle, est favorisée par la multiplicité des partenaires sexuels, la précocité des rapports. Des rapports longs, répétés, ainsi qu'une sexualité de groupe favorisent également l'infection. (5) On pourra également citer comme facteurs de risque, certaines pratiques sexuelles orales ainsi que les antécédents d'infection par des verrues génitales. (1)

Le tabagisme augmenterait le risque de persistance du HPV oral.



L'immunosuppression résultant d'une greffe d'organe ou d'une infection par le VIH augmente le risque d'infection par le HPV. Cette augmentation du risque d'infection par le HPV chez les patients VIH a été associée à une réponse immunitaire altérée au HPV, à un traitement antirétroviral hautement actif, au vieillissement des patients infectés par le VIH et à une interaction directe entre ces deux virus. Une étude récente a montré que le risque d'infection orale par le HPV était deux fois plus élevé chez les personnes séropositives que chez les personnes séronégatives. Les prédictors du HPV oral chez les individus séropositifs incluaient également une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 et un plus grand nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, tandis que chez les sujets séronégatifs, un nombre plus élevé de partenaires sexuels oraux récents. De plus, les lésions induites par le HPV sont plus courantes chez les sujets infectés par le VIH, en particulier lorsque les patients sont à un stade ultérieur de la maladie et/ou sont sous multithérapie. (6) Les personnes séropositives ont également une probabilité plus élevée de développer une infection orale causée par le HPV, d'être infectées par plus d'un type de HPV et de contracter un HPV avec un risque oncogénique élevé (1)

## **5 Facteurs protecteurs :**

L'utilisation de préservatifs n'entraîne qu'une prévention très partielle car la pénétration pénienne n'est pas indispensable pour transmettre le virus, l'HPV étant présent sur la peau non recouverte par les préservatifs : périnée, testicule etc. Il protégerait tout de même, avec une relation entre la fréquence d'utilisation et le faible taux de transmission. (5) Le préservatif ne protège donc que partiellement contre les infections à HPV, pour autant, il n'en reste pas moins recommandé en prévention d'autres infections sexuellement transmissibles.

La circoncision jouerait un rôle protecteur et diminuerait la prévalence de l'infection. (5) L'utilisation de contraceptifs oraux et les nouvelles grossesses protégeraient du HPV oral. Une relation conjugale stable a protégé les hommes contre l'infection orale et génitale au HPV. Une revue systématique menée par Obiero and Al en 2012, s'est intéressée à la possibilité de limiter la transmission de HPV à l'aide de microbicides topiques, leur conclusion est qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, suffisamment de données probantes pour recommander les microbicides topiques pour la prévention des IST par HPV. (24)

## 6 Détection orale du HPV :

Il existe de grandes variations dans la détection orale du HPV : pourquoi ? La grande variation des taux de détection du HPV oral asymptomatique peut s'expliquer par trois variables principales : (6)

- le site d'échantillonnage
- la méthode d'échantillonnage
- les méthodes de détection du HPV

### 6.1 Site d'échantillonnage :

Dans la plupart des études, les sites anatomiques exacts des échantillons ne sont pas indiqués et il est donc impossible de retracer l'origine de l'infection à HPV qu'elle soit orale ou oro-pharyngée. Les échantillons sont obtenus sous la forme de raclages de la muqueuse, de bains de bouche ou de biopsies de tissus. Il existe deux types de muqueuse orale normale : kératinisée et non kératinisée. Lorsqu'un prélèvement est prélevé sur une muqueuse orthokératinisée, semblable à la peau, l'échantillon est souvent inadéquat en raison du manque de cellules nucléées. (6)

### 6.2 Méthode d'échantillonnage :

Un aspect important souvent négligé est la qualité de l'ADN pour la PCR, notamment parce que la charge bactérienne dans la salive est très élevée. Un millilitre de salive peut contenir de 10 à 100 millions de bactéries. Ceci est particulièrement pertinent lorsque des échantillons de gargarisme ou de salive ont été utilisés pour le test HPV et ont été conservés à la température ambiante pendant des heures avant les analyses. Par conséquent, l'ADN extrait pourrait être principalement de l'ADN bactérien, masquant les quelques copies virales de l'ADN présentes dans les échantillons. En conséquence il semblerait intéressant de prélever des échantillons de brosse orale dans de l'alcool à 80% et conservés à 80 °C pour empêcher la croissance bactérienne. L'ADN purifié donnera un taux de détection du HPV beaucoup plus élevé que l'ADN non purifié. (6)

### 6.3 Méthode de détection du HPV :

Outre la couverture du génotype du HPV, la sensibilité et la spécificité de la méthode de test du HPV, revêtent une importance capitale. Le taux de détection du HPV est lié à la sensibilité analytique de la méthode de test du HPV. A titre d'illustration, de l'ADN du HPV a été trouvé dans 3,8%, 15,6% et 23,1% des échantillons en utilisant l'hybridation Dot Blot, l'hybridation South Blot et la PCR, respectivement. (6)

## 7 Diagnostic :

En règle générale, plusieurs méthodes sont disponibles pour le diagnostic viral régulier. Celles-ci incluent les cultures virales, la détection des modifications cellulaires pathognomoniques causées par le virus et la détection des protéines virales ou des acides nucléiques dans les échantillons ou les anticorps dans les sérums.

Malheureusement, le HPV ne peut être cultivé. Pendant de nombreuses années, la microscopie optique de routine était presque la seule méthode utilisée pour identifier le HPV dans les biopsies. En microscopie optique, les modifications cellulaires cytopathiques causées par le HPV comprennent la koilocytose, la multinucléation, la dyskératose et la parakératose, et peuvent être détectées de manière fiable dans des frottis cytologiques. Malheureusement, les cellules épithéliales vacuolées sont fréquemment observées dans les échantillons oraux car ils sont associés à une irritation mécanique, ce qui pourrait masquer l'identification des véritables koilocytes. (6)

La présence de HPV peut également être identifiée en détectant les antigènes viraux ou les acides nucléiques dans des microcopies de routine, mais la grande variété de génotypes de HPV interdit toute analyse rapide du HPV. (6) Actuellement, l'infection à HPV ne peut être identifiée de manière fiable qu'en détectant l'ADN ou l'ARN viral dans les échantillons. La positivité du virus du HPV indique la présence du virus dans la zone échantillonnée, mais rien sur l'état de l'infection par le HPV ou sur les infections passées au HPV ou leur issue. La cytologie associée aux tests ADN HPV a été discutée en tant que méthode sensible pour détecter les patients à risque de pré-cancers et de tumeurs malignes dus à HPV dans la région de la tête et du cou, mais aucun consensus n'a été obtenu à ce jour.

Plus de 200 kits commerciaux sont disponibles pour détecter l'ADN ou l'ARN du HPV. Les méthodes d'hybridation in situ sont spécifiques car les signaux positifs au HPV peuvent être localisés et la morphologie des tissus visualisée simultanément. Les diagnostics HPV actuels reposent principalement sur des méthodes basées sur la PCR. (6)

À l'heure actuelle, il n'y a aucune indication pour le dépistage des infections à HPV orales asymptomatiques, car l'histoire naturelle est mal comprise. Cependant, si l'échantillon biopsié montre des changements morphologiques évocateurs de HPV, la présence de HPV à haut risque, et en particulier de HPV-16, doit être exclue par hybridation in situ, à l'aide de l'un des kits commerciaux. Le test le plus récent, RNAScope, est un test sensible et spécifique permettant de détecter l'ARNm de 16 types de HPV à haut risque. (6) Des anticorps anti-virus du papillome humain ont également été détectés dans la salive, mais leur valeur dans le diagnostic oral du HPV n'est pas encore connue. (6)

Pour les lésions malignes, la stratégie diagnostique est semblable à celle utilisée dans la majorité des cancers. Une biopsie est nécessaire pour affirmer que la lésion est cancéreuse et des examens d'imagerie permettent de faire le bilan d'extension. Néanmoins, pour ces tumeurs, il sera nécessaire de prouver qu'elles sont liées à une infection virale. Certains éléments permettent de le supposer comme l'absence de consommation tabagique chez un patient atteint d'un cancer de l'oropharynx. Cependant la présomption n'est pas une preuve en soi et des analyses complémentaires seront nécessaires.

Il existe plusieurs tests permettant de détecter la présence de HPV dans les cellules cancéreuses. Néanmoins, la simple identification du virus n'est pas suffisante pour affirmer que la tumeur est d'origine virale. En effet, l'infection par les HPV est très fréquente dans la population générale. D'autre part, la consommation tabagique est également très répandue et il n'est donc pas rare d'être confronté à des patients ayant simultanément ces deux facteurs. Par conséquent, il est nécessaire de montrer que le virus est activement impliqué dans le développement du cancer, ce qui implique l'association de plusieurs tests. Enfin, il faut également souligner qu'à ce jour il n'existe pas de test biologique standard ni de recommandation pour affirmer qu'une tumeur oropharyngée est d'origine virale. (25)

Contrairement à ce qui se passe en gynécologie, en médecine buccale, aucun protocole de diagnostic standard n'a encore été établi, que ce soit en termes de type d'échantillon (par exemple, échantillons histologiques vs cellules exfoliées), méthode d'échantillonnage cytologique (par exemple raclage vs rinçages oraux) et conservation de l'échantillon. (26)

## **8 L'épithélium de la poche parodontale, hypothétique réservoir d'HPV :**

L'origine ou le réservoir du HPV oral ne sont toujours pas connus. Les poches parodontales inflammées, l'épithélium canalaire des glandes salivaires, l'épithélium des cryptes des amygdales, les bords de la cavité buccale et l'oropharynx sont les réservoirs possibles dans la bouche. Un réservoir de l'infection latente à HPV pourrait également être dans les cellules basales épithéliales, dans laquelle le passage d'une réplication stable avec maintien du génome à une réplication de l'ADN viral végétatif peut commencer après une irritation locale. Comme la poche parodontale est le seul site de la muqueuse buccale dans lequel les cellules basales, cibles connues du HPV au niveau d'autres sites muqueux, sont normalement exposées à l'environnement, il a été émis l'hypothèse qu'il pourrait s'agir du site d'une infection latente au HPV dans la muqueuse buccale. Comme l'inflammation locale est presque toujours présente dans les poches parodontales, la division cellulaire épithéliale est renforcée, ce qui facilite la réplication virale.

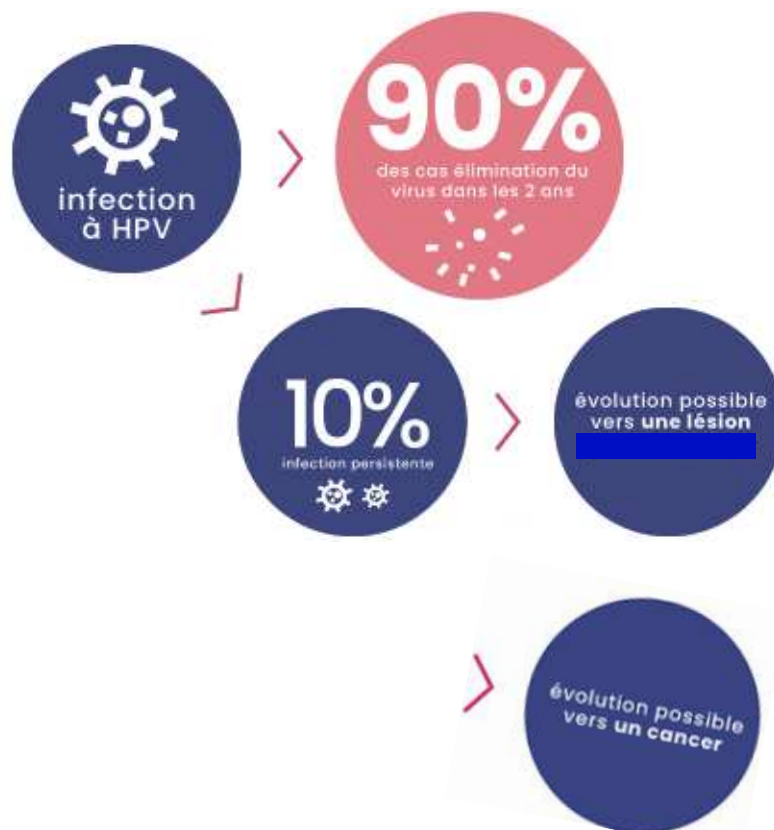
Cette observation n'exclut pas la possibilité que le HPV soit impliqué dans le déclenchement de la maladie parodontale. En conséquence, bien que les infections parodontales créent une niche appropriée pour les infections orales à HPV, il est également possible que les infections à HPV par voie orale aggravent les maladies parodontales.

Le HPV peut être trouvé dans la partie coronaire de l'épithélium de jonction chez les patients présentant des pathologies parodontales, mais il est trop tôt pour tirer des conclusions sur son rôle dans la pathogenèse de la maladie parodontale. Cependant, certaines des espèces bactériennes jouant un rôle important dans la maladie parodontale pourraient être des cofacteurs dans la persistance du HPV, ce qui pourrait expliquer pourquoi la partie gingivale est l'un des sites les plus communs des carcinomes à cellules squameuses orales associés au HPV. (6)

## 9 Infection :

La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par des papillomavirus au cours de leur vie, généralement dans les premières années suivant le début de leur activité sexuelle. Les infections par les HPV sont le plus souvent inapparentes et disparaissent spontanément, mais dans certains cas, l'infection persiste et peut engendrer des pathologies plus graves. (27)

La durée d'incubation est d'environ trois mois mais peut aller jusqu'à dix ans, rendant difficile l'identification de la période d'exposition. L'infection cutanéomuqueuse à HPV entraînera en fonction du type viral et de la localisation, soit une disparition spontanée, soit une persistance asymptomatique, soit des lésions bénignes soit des lésions potentiellement malignes. L'infection à HPV régresse dans plus de 90 % des cas avec 75 % des lésions ayant disparu à un an. En revanche, au bout de 18 mois, la probabilité que l'infection persistante disparaisse n'est plus que de 41 %. (5)



**Figure 9** : Schéma des différentes formes d'infection à HPV rencontrées adapté à la sphère oro-faciale. (28)

Les papillomavirus sont parmi les plus anciens virus connus, remontant à environ 350 millions d'années. Au cours de cette longue évolution, les virus du papillome humain sont devenus des pirates des systèmes cellulaires et immunitaires humains, dans lesquels ils se répliquent et restent silencieux. Les études systématiques sur les infections à HPV par voie orale et leurs résultats sont encore rares. Le papillome/condylome oral et l'hyperplasie focale épithéliale sont les manifestations cliniques bénignes les plus connues de l'infection à HPV dans la sphère orale. De nouvelles preuves suggèrent que certaines infections orales à HPV pourraient persister. Une infection persistante au HPV est obligatoire pour la transformation maligne associée au HPV. Cependant, la progression des lésions induites par le HPV vers une tumeur maligne nécessite des co-générateurs supplémentaires. Au début des années 1980, est fournie la première preuve qu'un sous-ensemble de cancers de la bouche et d'autres cancers de la tête et du cou pourrait être lié de manière causale à l'infection à HPV.(6)

#### 9.1 Infection chronique sans signes cliniques :

Au cours des dernières années, il est devenu évident que de nombreux types de HPV, y compris la majorité de ceux appartenant aux genres Beta et Gamma, ne causent que des infections asymptomatiques chez des individus immunocompétents et peuvent être détectés dans des écouillons cutanés et, pour certains types de Gamma, également dans les rinçages de la muqueuse orale. De tels virus se sont bien adaptés à leur hôte et peuvent, dans la plupart des cas, terminer leur cycle de vie et se maintenir dans la population sans causer de maladie apparente. Ces caractéristiques suggèrent que les interactions HPV-hôte sont très anciennes et que, avec le temps, cela a conduit à un équilibre entre la réplication virale et la tolérance immunitaire. En effet, les origines évolutives des HPV peuvent être attribuées à l'origine des amniotes eux-mêmes, il y a environ 350 millions d'années. De nombreux mécanismes évolutifs se sont alors mis en place au cours du temps contribuant à leur diversité actuelle, notamment la co-évolution hôte/virus, la recombinaison, la commutation d'hôte et l'extinction possible de la lignée des HPV chez certains hôtes. (6)

L'histoire naturelle de l'infection orale à HPV n'est pas complètement comprise car seules quelques études de suivi sont disponibles et les périodes de suivi sont encore courtes. Si la plupart des infections orales à HPV causées par les alphapapillomavirus

disparaissent, une minorité reste persistante. Une infection à HPV persistante/chronique semble être un risque de transformation maligne. Le génotype HPV-16 est le génotype de HPV à haut risque le plus courant dans les muqueuses buccale et oropharyngée. (6)

Le HPV-16 pourrait également s'intégrer au génome de l'hôte dans les cellules épithéliales orales, ce qui pourrait se produire même plus tôt au cours de l'infection que dans le tractus génital. Récemment, il a également été constaté que, chez les femmes, une infection génitale persistante par le HPV (> 2 ans) était prédictive d'une clairance altérée de l'infection par le HPV par voie orale. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que la persistance à long terme dans le col de l'utérus d'une infection à HPV à haut risque pourrait être un indicateur d'une réponse de l'hôte compromise aux infections à HPV orales coexistantes. La distribution des génotypes dans l'infection par HPV orale asymptomatique est similaire à celle trouvée dans le tractus génital. (6)

## 9.2 Infection avec signes cliniques :

### 9.2.1 Formes cliniques orales bénignes :

Une tumeur bénigne peut se définir comme un amas de cellules non cancéreuses par opposition à une tumeur maligne. Elle se développe lentement localement, sans produire de métastases, et ne récidive pas si elle est enlevée complètement.(29) Son évolution spontanée, strictement locale, n'aboutit pas au décès du sujet qui en est porteur, en dehors des cas de complications mécaniques ou métaboliques. (30)

L'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît quatre lésions buccales bénignes liées au HPV, ces lésions sont des proliférations exophytiques hyperplasiques bénignes de l'épithélium oral associées à différents sous-types de HPV. (31)

Les HPV 6 et 11, à faible risque sont les sous-types les plus courants dans la cavité buccale. Même si un petit pourcentage de lésions papillaires hyperplasiques est associé au HPV, il comprend un large groupe de lésions qui mérite des études supplémentaires pour mieux clarifier sa classification et son étiologie. (31)



La cavité buccale pourrait même être le premier site d'entrée du HPV dans le corps humain. Les papillomes/condylomes oraux peuvent être détectés à tout âge et, comme dans le tractus génital, ils sont causés par les types de HPV à faible risque les plus répandus, à savoir les HPV-6 et le HPV-11. Les papillomavirus humains 13 et 32 provoquent une entité clinique spécifique dans la muqueuse buccale, l'hyperplasie épithéliale focale ou maladie de Heck, qui n'est pas observée dans les voies génitales.

#### 9.2.1.1 Lésions bénignes exophytiques :

Les lésions exophytiques ont pour caractéristique de se développer principalement au-dessus du plan de la muqueuse voisine, leur caractère papillomateux est le plus souvent cliniquement évident mais des difficultés de diagnostic clinique peuvent apparaître du fait de l'abondance et de la densité des projections papillaires ainsi que face à une hyperkératose marquée. Seul l'examen anatomopathologique permettra de confirmer la nature de la lésion rencontrée. (32)

L'OMS reconnaît quatre lésions buccales bénignes liées au HPV : le papillome épidermoïde, le condylome acuminé, la verrue vulgaire et l'hyperplasie épithéliale focale. (31)

##### 9.2.1.1.1 Papillome épidermoïde :

Le papillome épidermoïde oral est une tumeur bénigne dont la pathogenèse a été associée à une infection à HPV. Les papillomes épidermoïdes sont les tumeurs bénignes les plus courantes de l'épithélium buccal. Cependant, dans certains manuels, les papillomes sont regroupés avec l'hyperplasie épithéliale bénigne, qui sont des modifications réactives de la lésion plutôt que la véritable néoplasie.

Les papillomes à cellules squameuses se produisent le plus souvent chez les enfants et les adultes au cours des quatrième et cinquième décennies de leur vie.

Le tableau clinique classique du papillome squameux oral peut être décrit comme une croissance exophytique, sessile ou pédiculée, avec une surface rugueuse qui ressemble à un chou-fleur et, selon le degré de kératinisation, la lésion peut être blanche, rose et/ou rouge. La lésion est de consistance dure et sa taille varie de quelques mm à 10mm.

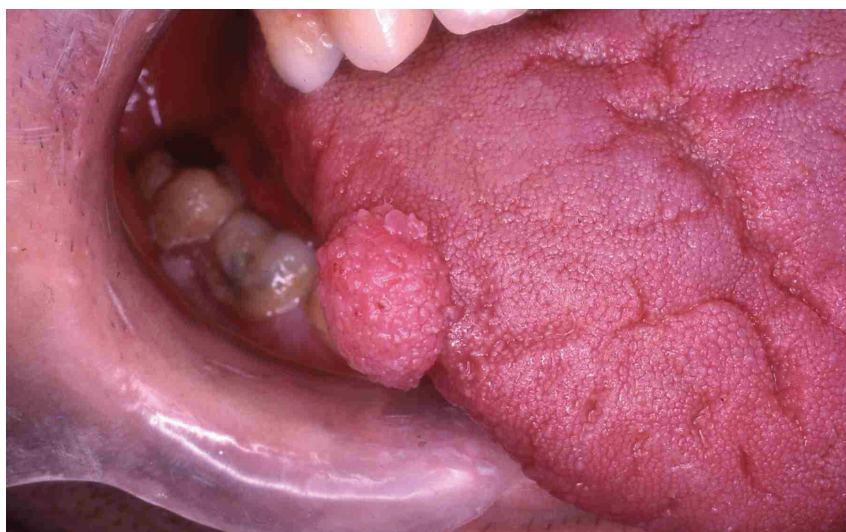
La lésion, en général unique, peut toucher toute la région buccale, mais elle est plus commune sur la langue et le palais mou, plus rarement au niveau des lèvres, des joues ou de la luette.

Le diagnostic est clinique et histopathologique. Le traitement de choix du papillome squameux oral est l'ablation chirurgicale. Des dispositifs d'imagerie par fluorescence optique à champ large ont été développés pour une utilisation en tant qu'examen complémentaire à l'examen clinique traditionnel pour le dépistage des lésions buccales. (33)

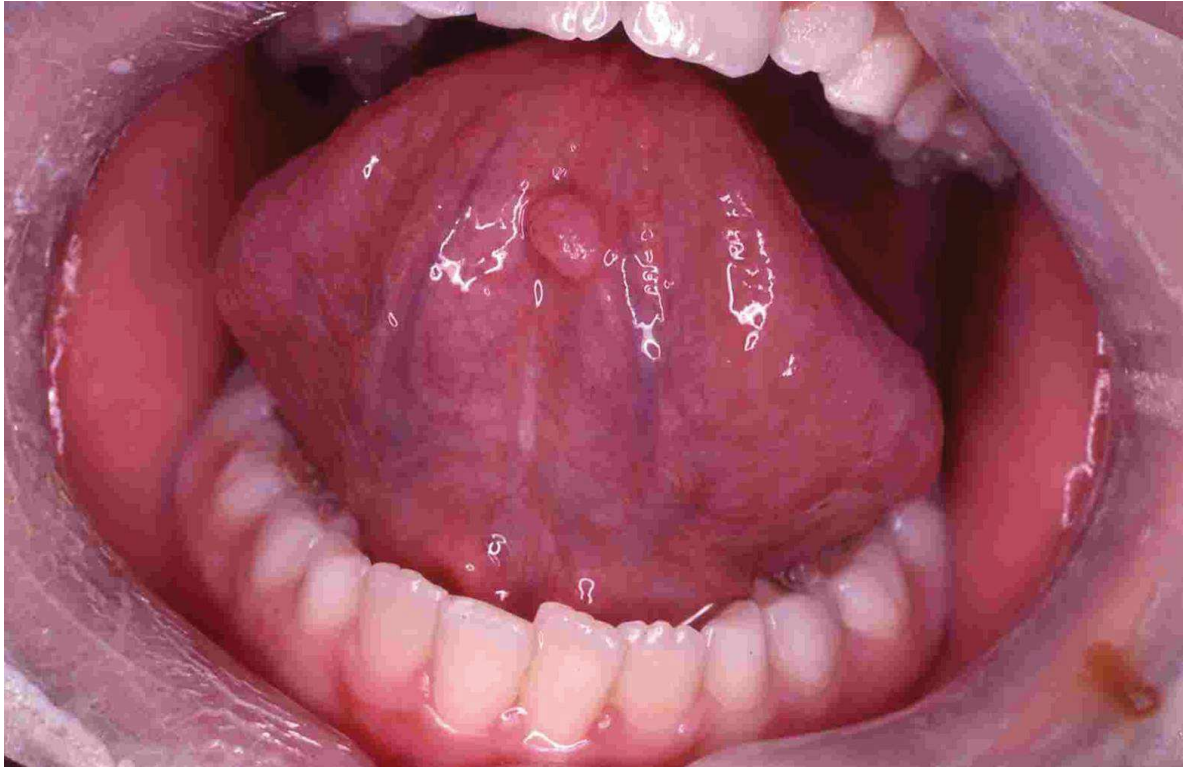
Illustrations cliniques de papillomes épidermoïdes oraux montrant l'apparence de « chou-fleur » et de coloration rose blanchâtre :



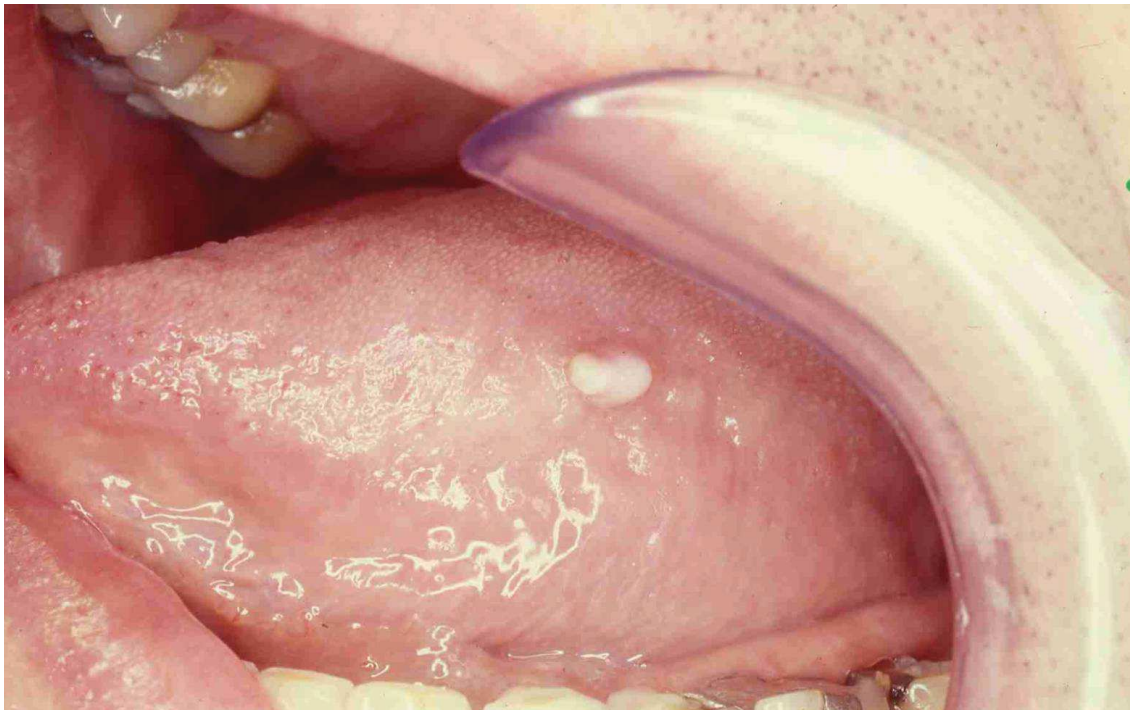
**Figure 10** : Papillome épidermoïde en distal d'une 6 mandibulaire  
(Courtoisie Dr Bahi-Gross)



**Figure 11** : Papillome épidermoïde sur la face latérale de la langue  
(Courtoisie Dr Bahi-Gross)



**Figure 12** : Papillome épidermoïde sur la face ventrale de la langue  
(Courtoisie Dr Bahi-Gross)



**Figure 13** : Papillome épidermoïde sur la face latérale de la langue  
(Courtoisie Dr Bahi-Gross)



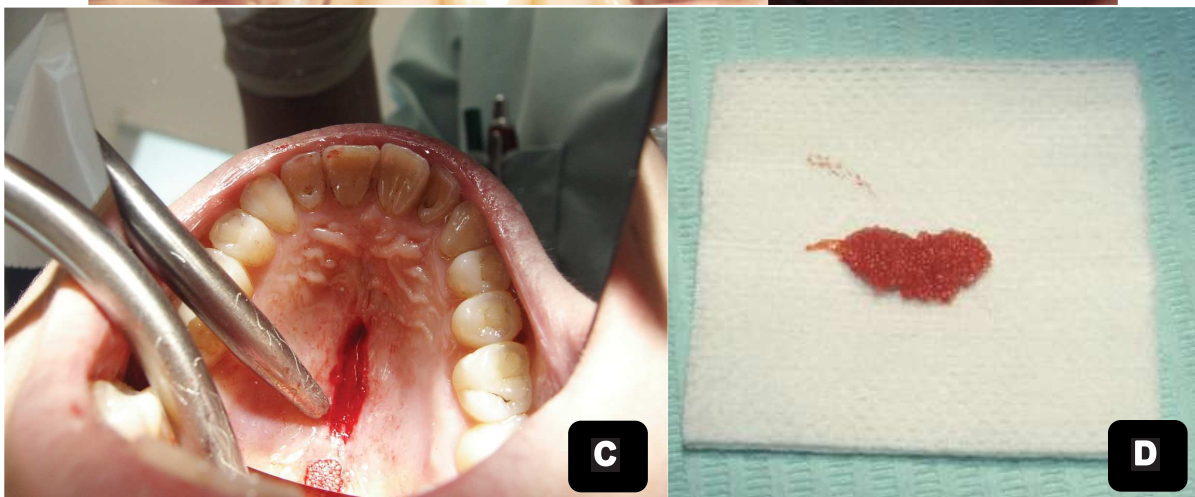


**Figure 14 A :** Papillome épidermoïde au niveau de la gencive attachée en regard d'une 13

(Courtoisie Dr Bahi-Gross)

**Figure 14 B :** Papillome épidermoïde au niveau du raphé médian du palais

(Courtoisie Dr Bahi-Gross)



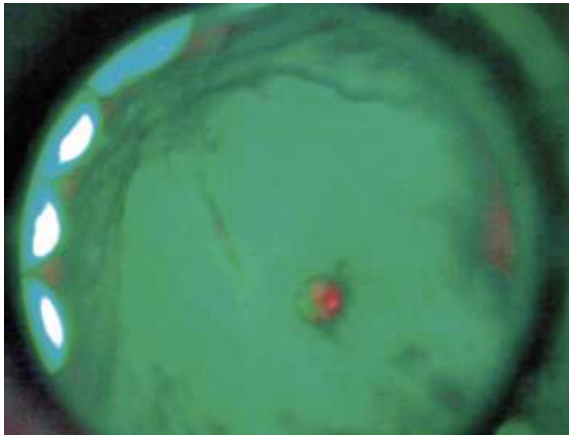
**Figure 15 A :** Papillome épidermoïde au niveau du raphé médian

**Figure 15 B :** Papillome épidermoïde au niveau du raphé médian à plus fort grossissement

**Figure 15 C :** Exérèse chirurgicale de la lésion

**Figure 15 D :** Pièce chirurgicale après exérèse  
(Courtoisie Dr Bahi-Gross)

L'examen histopathologique est le critère de référence pour le diagnostic final du papillome épidermoïde oral. Actuellement, la méthode biomoléculaire par réaction de polymérisation en chaîne est la technique de laboratoire la plus appropriée pour confirmer l'infection virale et déterminer s'il existe une implication des sous-types de HPV16 et HPV18, étant donné que cette existence est liée à un risque plus élevé d'altération maligne des tissus.(33)



**Figure 16** : Image sous fluorescence optique à large champ de papillome squameux oral. La lésion est située au milieu du palais dur avec des zones de fluorescence verdâtre contrastant avec une petite zone de fluorescence rougeâtre. (33)

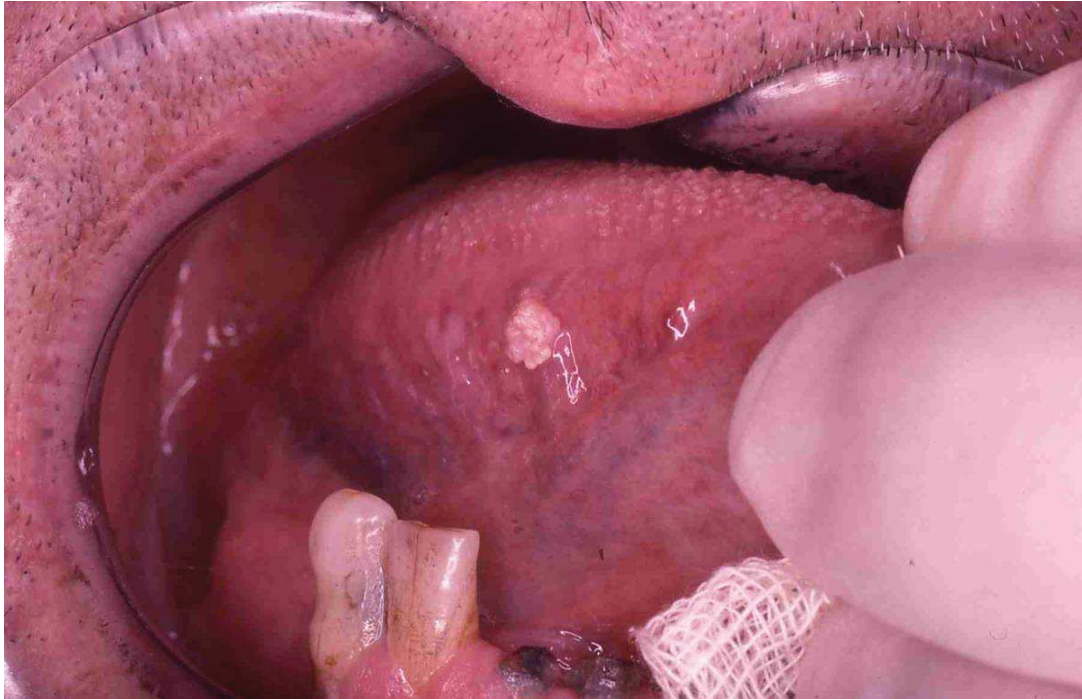
#### 9.2.1.1.2 Condylome acuminé :

Condylome vient du mot grec « kondilus », qui veut dire tumeurs rondes, et acuminé du mot latin « acuminare », signifiant pointu. Les condylomes acuminés sont des masses charnues associées aux HPV dont il existe plusieurs sous-types. Cette lésion peut être décrite comme une excroissance papillaire souple, moins kératinisée que le papillome, sessile, unique ou multiple, de couleur rose et sa surface est papillomateuse. Sa localisation est variable plus fréquente au niveau du frein, du dos de la langue mais aussi au niveau des lèvres. (34)

Le condylome acuminé est une tumeur épithéliale bénigne, mais très contagieuse, classée parmi les infections sexuellement transmissibles. Les virus responsables des condylomes sont à 90% les papillomavirus muqueux de type 6 et 11 réputés à bas risque de cancérisation. (34)

Les condylomes acuminés de la muqueuse buccale sont rares, ils affectent volontiers les adultes, avec une légère prédominance pour les hommes caucasiens entre trente et quarante ans. Ils sont le plus souvent liés à un contact oro-génital. Cependant d'autres voies de transmission non liées aux relations sexuelles sont décrites et devraient faire l'objet de recherches scientifiques plus approfondies. (34)

Le condylome acuminé est rarement de localisation buccale. Son diagnostic procède conjointement d'un entretien médical soigneux et de l'examen histologique. Un traitement radical basé sur l'exérèse s'impose vu le caractère hautement contagieux des lésions, Le traitement est essentiellement chirurgical par cryochirurgie, exérèse au bistouri à lame froide, électrocoagulation, ou ablation au laser. (34)



**Figure 17** : Condylome acuminé au niveau de la partie latérale de la langue,  
(Courtoisie Dr Bahi-Gross)

#### 9.2.1.1.3 Verrue vulgaire :

Les verrues vulgaires sont le plus souvent retrouvées sur les doigts, les orteils, la plante des pieds et les surfaces dorsales des mains et sont principalement asymptomatiques. Des variétés de lésions verruqueuses et papillaires affectent la peau ainsi que la muqueuse buccale.

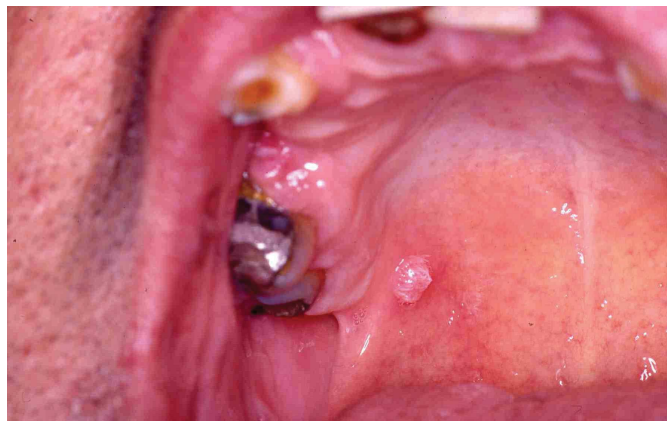
La verrue vulgaire est l'une des excroissances cutanées les plus fréquemment observées et est une lésion principalement retrouvée dans l'enfance. Les verrues intra-buccales peuvent survenir à tout âge avec une incidence égale dans les deux sexes, mais sont le plus souvent observées au cours de la troisième à la cinquième décennie.



Les verrues vulgaires buccales sont de petites lésions à surface plus ou moins rugueuse et à base sessile, molles, dont la transmission se fait à partir des verrues cutanées par auto inoculation ; les HPV de type 2 et 4 sont alors les principaux responsables.

La verrue vulgaire est rare au niveau intraoral, elle affecte principalement le vermillon des lèvres et le palais mais également la langue, la muqueuse buccale et rarement la gencive.

Cliniquement, on observera une surface rugueuse blanche/grisâtre, ces lésions peuvent être uniques mais se présentent souvent comme multiples ou groupées. Leur taille dépasse rarement les 5 ou 6mm. Les caractéristiques qui la distinguent du papillome sont une épaisse couche d'orthokératine, des granules de kératohyaline proéminents et la présence de koilocytes. La verrue vulgaire est associée aux HPV 2, 4, 40 et 57. (31) L'excision chirurgicale avec des marges adéquates est le traitement de choix. (35)



**Figure 18** : Verrue vulgaire palatine (Courtoisie Dr Bahi-Gross)



**Figure 19** : Verrue vulgaire au niveau du visage près de la commissure labiale gauche (Courtoisie Dr Bahi-Gross)

### 9.2.1.2 Lésions bénignes endophytiques :

Une lésion endophytique est caractérisée par un développement se faisant sous le plan de la muqueuse voisine. Cliniquement, elles vont présenter une surface lisse rarement micropapillaire.

#### 9.2.1.2.1 Syndrome d'hyperplasie épithéliale focale :

L'hyperplasie épithéliale focale (FEH), également appelée maladie de Heck, est un trouble familial bénin caractérisé par une transmission autosomique récessive. Elle est due à un HPV de types 13 ou 32. (37)

Il n'y a pas de prédisposition en fonction du sexe et les lésions se retrouvent aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Dans la muqueuse buccale, la FEH est visible sous forme, d'élévations multiples, de papules à surface lisse, sessiles, leur couleur est identique à la muqueuse adjacente, blanchâtre, de 1 à 10mm, molles et nodulaires, qui peuvent disparaître et réapparaître, elles sont généralement indolores et retrouvées au niveau de la lèvre et de joues.

L'hyperplasie épithéliale focale est rare et il n'existe aucune donnée de prévalence fiable au niveau de la population. Toutefois, d'après les premières études, la FEH est plus répandue chez les Amérindiens et les Indiens du Mexique, ainsi que chez les peuples autochtones d'Amérique du Sud et des Esquimaux, et se rencontre chez 35% des habitants de certaines régions du Groenland. L'hyperplasie épithéliale focale a été associée à un déficit en adhésion leucocytaire, à l'allèle antigène de leucocyte humain (HLA)-DRB1\*0404, et récemment également à des mutations de la protéine de type canal transmembranaire (TMC) ou TMC8 adjacente (également appelée EVER1 et EVER2) situés sur le chromosome 17q25. Ces mutations sont associées à une épidermodysplasie verruciforme, caractérisée par des éruptions de lésions ressemblant à des verrues qui peuvent survenir n'importe où sur le corps et sont causées par le HPB de la peau. Sur les zones exposées au soleil, les lésions de type épidermodysplasie verruciforme vont évoluer en carcinomes épidermoïdes. (6) (36)





**Figure 20 A** : Lèvres avec lésions papulonodulaires. (38)

**Figure 20 B** : Épithélium squameux avec parakératose, acanthose, hyperplasie et cellules koilocytaires, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; échelle = 100 µm (38)

#### 9.2.1.2.2 Condylome plan :

Le condylome plan est une lésion qui est le plus souvent décrite au niveau du col de l'utérus et considéré comme à l'origine de la quasi-totalité des altérations dysplasiques de type néoplasie intraépithéliale cervicale. C'est une lésion rare au niveau de la cavité buccale et sa description au niveau buccal est peu étudiée. Au niveau de la muqueuse buccale, sa surface lisse et son caractère endophytique permettent d'effectuer le diagnostic différentiel avec le condylome acuminé. Le relief épithélial est peu modifié d'où le terme de condylome plan.

Les HPV retrouvés dans ce type de lésions sont :

- HPV-16 et HPV-18 : qui sont à haut risque
- HPV-31, HPV-33 et HPV-51 : classés parmi les HPV à risque intermédiaire

#### 9.2.1.2.3 Papulose bowénoïde :

La papulose bowénoïde est caractérisée cliniquement par la présence de papules ou de petites plaques dispersées, multiples et pigmentées, qui impliquent l'épithélium pavimenteux stratifié. (39)

Ces lésions sont généralement situées sur les organes génitaux notamment la muqueuse vulvaire. L'aspect clinique et histologique des papuloses bowénoïdes vulvaires et buccales sont semblables. La papulose buccale bowénoïde est rare, seuls

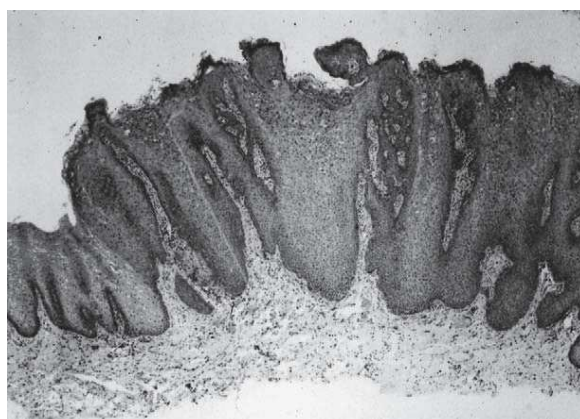
quelques cas de papulose bowénoïde ont été signalés dans la cavité buccale. Du fait de la transmission sexuelle de cette maladie, l'âge moyen d'apparition de la papulose bowénoïde est de 31 ans. (39)

Il existe un faible risque, de 2% à 3%, de développer un carcinome invasif dans la papulose bowénoïde, en général l'évolution est régressive. La plupart des lésions sont associées au HPV de type 16, cependant, la papulose bowénoïde a également été associée aux HPV de types 18, 31, 32, 35 et 39. (39)

La maladie de Bowen, le condylome acuminé et la verrue buccale dysplasique associée au virus de l'immunodéficience humaine ont été décrites dans le diagnostic différentiel de la papulose bowénoïde. (40)



**Figure 21** : Lèvre supérieure présentant de nombreuses lésions papillaires isolées et confluentes impliquant la muqueuse. (41)



**Figure 22** : La biopsie excisionnelle a révélé une lésion avec des papilles émoussées et des crêtes épithéliales allongées montrant une démarcation nette avec la muqueuse normale adjacente. Il n'y a pas eu d'invasion de la sous-muqueuse. Grossissement x40 au microscope. (41)

### 9.2.1.3 Syndromes et papillomes oraux :

Il existe également de rares syndromes associés à de multiples papillomes oraux, tels que le syndrome d'hypoplasie dermique focale, l'acrodermatite entéropathique, le syndrome de Cowden et le syndrome de Down. (42)

Le syndrome WHIM est un déficit immunitaire autosomique dominant congénital. Il est associé à une susceptibilité aux lésions dues au papillomavirus humain comme les verrues cutanées, la dysplasie génitale et les cancers invasifs des muqueuses. (42)

### 9.2.1.4 Les différents éléments diagnostiques de 4 lésions bénignes de la muqueuse buccale dues à HPV :

Lésions de la muqueuse :	Condylome acuminé	Papillome	Verrues vulgaires	Hyperplasie épithéliale focale
<b>Caractéristiques cliniques :</b>	Localisation variable  Moins kératinisé que le papillome  Sessile Surface papillomateuse  Unique ou multiple	Localisation variable  Plus kératinisé que le condylome  Pédiculé Surface papillomateuse +++  Unique	Lèvres, palais  Aspect très comparable à un papillome mais coexistence de verrues péri-orales ou sur les mains, ou sur les doigts  Surtout les enfants	Lèvres et joue  Macule ou papule peu saillante, toujours multiple s'effaçant lorsque la muqueuse est étirée  Surface lisse  Surtout enfants, noirs, antillais, nord-africains
<b>Caractéristiques histologiques :</b>	Papillomatose  Crêtes épithéliales larges  Présence de koïlocytes	Papillomatose  Absence de koïlocytes	Papillomatose  Crêtes épithéliales centripètes Grains de kératohyaline  Présence de koïlocytes	Acanthose plus que papillomatose  Crêtes épithéliales confluentes  Présence de koïlocytes
<b>Typages viraux les plus communs :</b>	HPV de type 6 et 11 (bas risque)	HPV type 6 et 11 Sinon rien quand il n'y a pas d'origine virale)	HPV de type 2 et 4 (bas risque)	HPV de type 13 et 32
<b>Traitements :</b>	Exérèse chirurgicale, cryochirurgie, laser CO <sub>2</sub>		Exérèse chirurgicale, électrochirurgie	Exérèse chirurgicale dans un but esthétique (régression spontanée)

**Figure 23** : Tableau récapitulatif des différents éléments diagnostiques des 4 lésions bénignes de la muqueuse dues à HPV (36)

#### 9.2.1.5 Diagnostics différentiels des lésions bénignes :

Des entités telles que le lichen plan oral, le lupus vulgaris et le carcinome épidermoïde doivent être considérées comme le diagnostic différentiel des lésions papillomateuses dues à HPV.

Un examen clinique complet et une bonne connaissance des différentes lésions aide au diagnostic à un stade précoce ce qui est une aubaine dans la gestion de ces lésions qui peuvent se transformer en lésions malignes. Le diagnostic des lésions buccales associées au HPV est essentiellement clinique, mais une confirmation histologique est grandement recommandée.

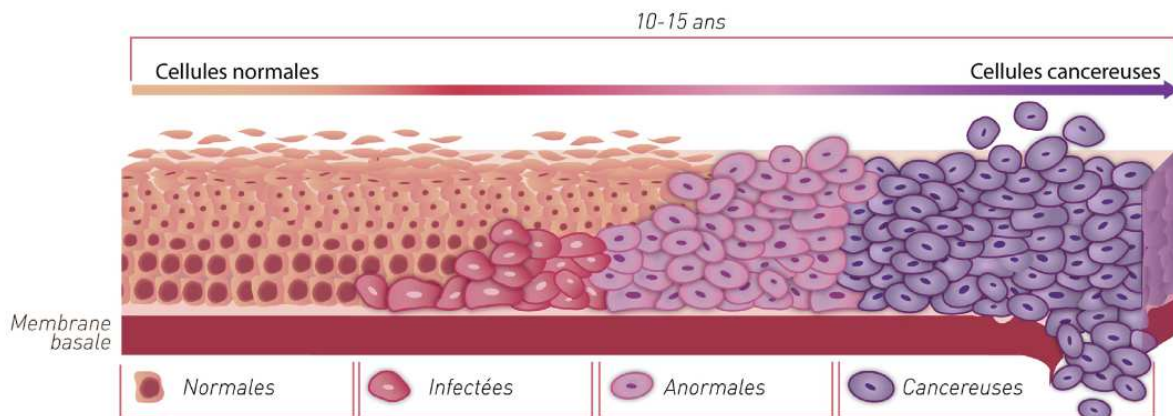
#### 9.2.2 Formes cliniques orales malignes :

Les papillomavirus humains, forment un groupe diversifié et ont des tropismes épithéliaux et des stratégies de cycle de vie différentes. De nombreux HPV sont classés à faible risque, car ils ne sont que très rarement associés à une néoplasie ou à un cancer dans la population en général. Ces HPV provoquent généralement des infections inapparentes/discrètes, ou des papillomes bénins, qui peuvent durer des mois ou des années, mais qui sont finalement résolus par le système immunitaire de l'hôte. Les HPV à faible risque sont difficiles à gérer chez les personnes immunodéprimées et chez les personnes présentant des prédispositions génétiques, et peuvent donner lieu à une papillomatose et, dans de rares cas, à un cancer.

En revanche, les types de HPV à haut risque sont à l'origine de plusieurs cancers humains importants, dont la quasi-totalité des cancers du col utérin, une proportion importante d'autres cancers anogénitaux et un nombre croissant de tumeurs de la tête et du cou. Les types de HPV à haut risque constituent un sous-ensemble du genre alphapapillomavirus qui sont répandus dans la population générale et ne provoquent chez la plupart des individus que des lésions buccales et génitales discrètes. La progression du cancer est associée à une infection persistante à HPV à haut risque et à une expression génique virale dérégulée, ce qui conduit à une prolifération cellulaire excessive, à une réparation déficiente de l'ADN et à l'accumulation de dommages génétiques dans la cellule infectée. Bien que leur organisation du cycle de vie soit globalement similaire à celle des types de HPV à faible risque, les deux groupes

diffèrent de manière significative en ce qui concerne leur capacité à conduire l'entrée du cycle cellulaire et la prolifération cellulaire dans les couches cellulaires basales et parabasales. On pense que ceci est lié, au moins en partie, à différentes capacités des protéines E6 à risque élevé et faible à moduler l'activité des protéines de domaine p53 et PDZ, et à la capacité différentielle des protéines E7 à cibler plusieurs protéines différentes, membres de la famille des protéines du rétinoblastome. (9)

Les similitudes dans les aspects cliniques entre les lésions buccales et génitales associées au HPV ont amené les cliniciens dans les années 80 à suggérer que le HPV pourrait être impliqué dans la carcinogenèse orale. Certains des facteurs en cause seraient l'affinité du HPV pour les cellules épithéliales, le potentiel oncogène du HPV et les similitudes morphologiques entre les épithéliums génital et oropharyngé. Ces cas touchent principalement des hommes blancs et asiatiques sans antécédents de consommation de tabac ou d'alcool, deux facteurs de risque traditionnellement associés à cette infection.



**Figure 24** : Schéma du devenir d'une infection à HPV oncogène (25)

#### 9.2.2.1 Les différentes formes cliniques :

Douze HPV, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59, sont définis par l'OMS, comme étant des types provoquant le cancer à haut risque, les types additionnels, 68 et 73, étant reconnus comme « pouvant » causer le cancer. (9)

Les carcinomes de la tête et du cou proviennent de la muqueuse tapissant la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx, du nasopharynx et du tractus sino-nasal. Le type histologique le plus répandu est le carcinome épidermoïde.

Le lien entre l'infection par le papillomavirus humain et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou a été décrit pour la première fois par Syrjanen et ses collègues en 1983. Dans certaines publications historiques sur le HPV, aucune distinction n'a été établie entre les cancers survenant dans la cavité buccale et l'oropharynx. Il est aujourd'hui bien établi que l'infection au HPV est un facteur de risque important pour le développement d'un carcinome épidermoïde oropharyngé, associé au HPV il est maintenant reconnu comme un sous-type unique des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou et représente environ 25% de ces derniers. (43)

En revanche, le HPV n'est pas considéré comme un des facteurs de risque majeur pour le développement d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Une méta-analyse a rapporté la probabilité de détecter le HPV dans les leucoplasies bénignes à 22% et dans les lésions dysplasiques à 26,2%.

Cependant, les études suggèrent que le HPV contribue à la pathogenèse d'un très petit sous-ensemble, 1% à 10%, de tous les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale. Le tabac et l'alcool restent les principaux facteurs de risque pour ce type de cancer. (43)

#### 9.2.2.1.1 Les lésions pré-cancéreuses :

Pour les cancers oropharyngés HPV+, il a été montré que la prévention et la détection des lésions précancéreuses ou des cancers des voies aéro-digestives supérieures à des stades peu avancés est difficile, voire impossible. À cela deux raisons : les moyens techniques de surveillance sont insuffisants et la notion même de lésion de carcinome in situ reste controversée au sein de la communauté scientifique. (44)

En effet, les carcinomes épidermoïdes oropharyngés induits par les papillomavirus se développent à partir d'une muqueuse particulière dite lympho-épithéliale (épithélium de surface malpighien formant des cryptes sous-tendues par un tissu lymphoïde) dont l'intrication intime entre le tissu lymphoïde et l'épithélium de surface rend difficile la visualisation de la lame basale épithéliale. (44)

D'autre part, les moyens de détection de ces lésions restent insatisfaisants et ne sont pas systématiquement utilisés. Ainsi, il est quasiment impossible de les détecter à des stades précoces. (44)

### 9.2.2.1.2 Le carcinome épidermoïde :

Plus de 90% des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx sont des carcinomes épidermoïdes, Ces cancers commencent dans leurs formes précoces dans les cellules squameuses, qui sont des cellules plates en forme d'écailles qui forment la muqueuse de la bouche et de la gorge. (45)

La première forme de cancer épidermoïde est appelée carcinome in situ. Cela signifie que les cellules cancéreuses ne se trouvent que dans la couche de cellules appelée épithélium. Ceci est différent du carcinome épidermoïde invasif, où les cellules cancéreuses se sont développées dans les couches plus profondes de la cavité buccale ou de l'oropharynx.

Les lésions précoces sont souvent discrètes et complètement asymptomatiques. En revanche, les lésions avancées sont généralement indurées et peuvent être associées à des douleurs importantes. À ce stade, les carcinomes deviennent faciles à détecter puisqu'ils sont symptomatiques. (46)

Les carcinomes épidermoïdes peuvent apparaître théoriquement à tout endroit de la muqueuse buccale mais les régions les plus fréquentes sont les bords latéraux de la langue, le plancher antérieur de la bouche, le complexe gingivo-alvéolaire, le palais mou et la muqueuse labiale.

Le carcinome épidermoïde peut se manifester sous différentes formes cliniques : (47)

- **Forme ulcéreuse** : elle peut être plane, fissuraire ou endophytique
- **Forme végétante ou exophytique** : simple ou hyperkératosique verruqueuse
- **Forme ulcéro-végétante** : nécrose au sommet du bourgeon donnant une ulcération
- **Forme érosive**
- **Forme nodulaire interstitielle**

Ces lésions peuvent s'accompagner de signes associés tels que l'induration de la lésion ou péri-lésionnel, de douleurs, de saignement, d'ulcération ou encore d'adénopathies cervico-faciales.





**Figure 25** : Carcinome épidermoïde végétant caractéristique, situé sur le bord lingual droit. (47)

#### 9.2.2.1.3 Le carcinome verruqueux :

Le carcinome verruqueux de la cavité buccale a été décrit pour la première fois par Ackerman en 1948, comme une variété clinico-pathologique de carcinome épidermoïde. C'est une tumeur exophytique à croissance lente, localement invasive et dont le diagnostic histologique reste difficile. Le rôle de l'infection à HPV a été démontré. (48).

Le carcinome verruqueux est un véritable cancer de bas grade bien différencié. Ses propriétés cliniques et histopathologiques en font une entité particulière.

Ackerman a individualisé la localisation buccale du carcinome verruqueux, depuis, différentes appellations ont été utilisées comme « carcinome verruqueux d'Ackerman » ou encore « papillomatose orale floride ». Il décrit des lésions papillaires formées d'un empilement de plis entre lesquels se trouvent des fentes profondes. La lésion survient essentiellement chez l'adulte âgé, sous la forme d'une prolifération verruqueuse exophytique et mamelonnée, de consistance molle, sans induration



classique des carcinomes épidermoïdes. La taille moyenne est de 3 à 5 cm mais des formes très volumineuses ont été décrites. Le carcinome verruqueux oral débute par une fine plaque blanche kératosique bien délimitée, qui va par la suite s'épaissir et développer une surface papillomateuse, avec des extrémités arrondies, ou une surface verruqueuse, avec des extrémités pointues. (49)

Certaines lésions peuvent présenter une masse papulaire rose ou érythémateuse. La couleur de la lésion blanche grisâtre plus ou moins teintée par un aspect érythémateux, dépend de la quantité de kératose produite et du degré de réponse inflammatoire vis-à-vis de la tumeur. (49)

Les sites les plus fréquemment atteints sont : la muqueuse buccale, gingivale et la crête alvéolaire. Le diagnostic positif repose sur l'examen histologique qui révèle un carcinome très bien différencié.

Les principaux diagnostics différentiels sont : l'hyperplasie verruqueuse, le papillome squameux, le lichen hyperplasique, l'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse, l'hyperplasie épithéliale focale de Heck et la candidose chronique hyperplasique.

De nombreux autres facteurs que l'infection à HPV sont incriminés dans l'étiopathogénie du carcinome verruqueux buccal parmi lesquels : le tabagisme, des phénomènes inflammatoires chroniques notamment le lichen plan et l'immunosuppression.

Les récurrences sont fréquentes mais le pronostic du carcinome verruqueux buccal est généralement bon sauf pour les formes hybrides. (48)

Plusieurs études ont montré que l'ADN du HPV est présent dans un nombre considérable de carcinome épidermoïde de la cavité buccale mais représente toujours une entité clinique distincte. L'absence de preuves moléculaires claires soulève la question de savoir si les carcinomes épidermoïdes positifs pour l'ADN du HPV sont dirigés par le HPV, car la présence d'ADN du HPV ne signifie pas la présence d'un HPV biologiquement actif en soi.

### 9.2.2.2 Différences entre cancers HPV+ et HPV - :

Les cancers des VADS induits par les HPV oncogènes se distinguent de ceux provoqués par le tabac et l'alcool par de nombreux points. Ces tumeurs se développent principalement dans l'oropharynx alors que celles induites par les toxiques peuvent affecter l'ensemble de la muqueuse des VADS. La population affectée est généralement plus jeune, la consommation tabagique est faible voire nulle et la proportion de femmes est plus importante. Bien que l'aspect visuel de ces lésions ne permette pas de les différencier, leurs fondements biologiques sont très différents. En effet, les anomalies génétiques et les dérégulations cellulaires traditionnellement retrouvées dans les tumeurs induites par le tabac et l'alcool sont absentes des tumeurs associées aux HPV. Enfin, les tumeurs HPV-induites répondent généralement mieux aux traitements et par conséquent ont le plus souvent un meilleur pronostic. (25)

	<b>Cancers dus à HPV</b>	<b>Cancer sans rapport avec HPV</b>
Age	Individus jeunes 30-50ans	Individus âgés 50-70 ans
Facteurs de risque	Sexe oral, French kiss, nombre important de partenaires sexuels, antécédents d'IST	Antécédent d'importante consommation d'alcool ou de tabac
Incidence	Croissante	Décroissante
Localisation	Base de la langue, amygdale	Muqueuse orale
Extension	Non	Oui
Histologie	Peu différencié - basaloïde	Clairement différencié
Stade de découverte	T3-4; N2-3	Variable
Biomarqueurs	Surexpression P16; Inactivation de P16 et pRb	Diminution de P16; P53 et pRb mutation; surexpression de : cyclin-D1, EGFR et survivine
Mutations chromosomiques	Peu fréquentes	Fréquentes
Pronostic	Très bon, augmentation de la sensibilité à la radiothérapie et chimiothérapie	Mauvais
Métastases à distance	Rares	Fréquentes
Tumeur secondaire	Rares	Fréquentes
Taux de survie à 5 ans	60%-90%	20%-70%

**Figure 26** : Tableau résumant les différentes caractéristiques et différences des cancers oropharyngés HPV + and HPV - (1)

La survie des patients atteints de carcinomes oropharyngés HPV+ est meilleure que celle observée pour tout autre carcinome oropharyngé. Le pronostic du cancer de l'oropharynx est lié au statut du HPV, aux métastases ganglionnaires et à d'autres comorbidités. De plus, le tabagisme et l'exposition au tabac semblent modifier la survie et la récurrence des carcinomes positifs pour le HPV. En conséquence, les patients atteints d'un carcinome de l'oropharynx peuvent être classés en trois catégories de survie en fonction de leur statut HPV et de fumeur ou non-fumeur. La survie globale la plus élevée à 5 ans a été observée chez les patients atteints d'un carcinome à HPV positif et n'ayant jamais fumé (81%), suivis des patients à HPV ayant déjà fumé (48%), la plus faible, de 5 ans (21,1%) a été trouvée chez les patients neutres au HPV qui fumaient. Des études récentes confirment l'opinion selon laquelle le HPV et le tabagisme constituent des facteurs de risque indépendants du cancer de l'oropharynx.

## **10 Traitements :**

### 10.1 Des lésions bénignes :

La cryothérapie, l'électrochirurgie, l'ablation chirurgicale, le traitement au laser et l'acide trichloroacétique sont parmi les traitements disponibles pour les papillomes/condylomes, les verrues et les FEH.

### 10.2 Des lésions malignes :

L'ablation chirurgicale, associée à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie postopératoire reste le traitement de choix chez les patients présentant un cancer avancé. Il est important de connaître le statut HPV+ ou HPV- des lésions malignes car cela influe sur leur sensibilité à la radiothérapie et chimiothérapie.

## **11 Épidémiologie :**

### 11.1 Maladies induites par HPV :

Le fardeau des maladies induites par les papillomavirus reste majoritairement porté par les femmes avec environ 4580 nouveaux cas de cancers par an en France (col de l'utérus, vulve, vagin, anus et sphère ORL). (27)

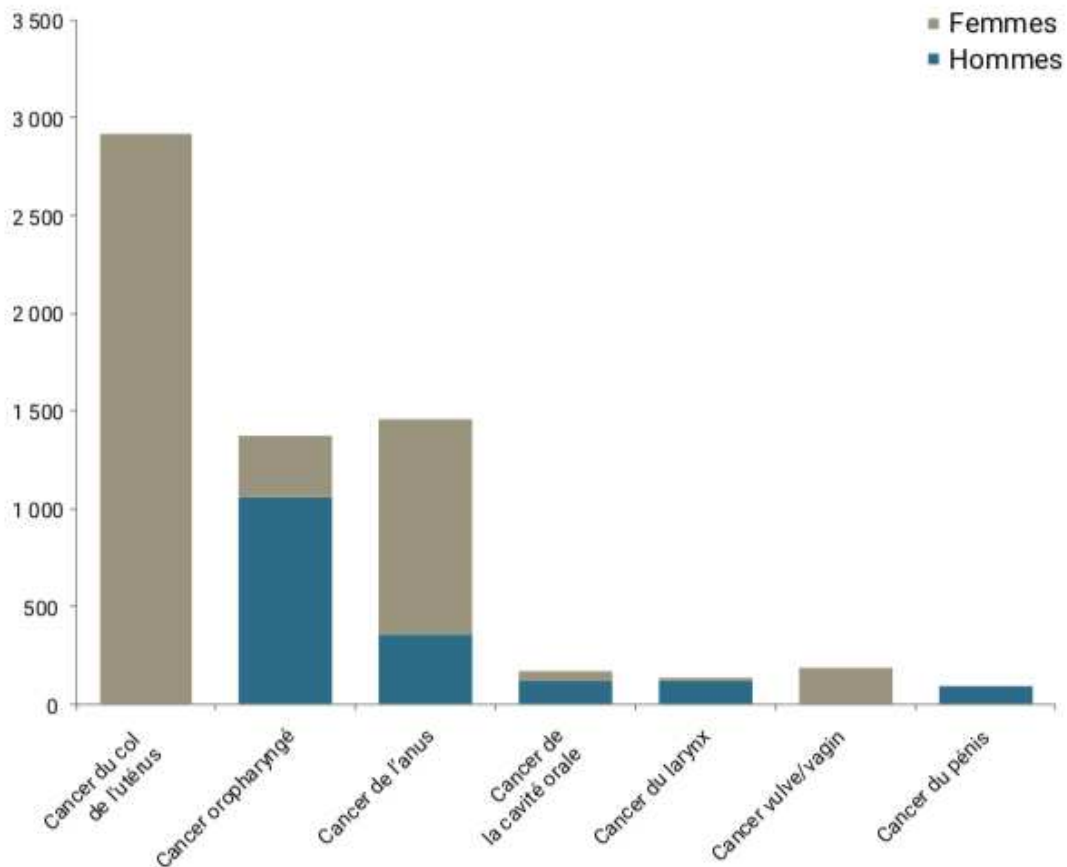
En France en 2015, on estime à plus de 6300 le nombre de cancers potentiellement dus aux HPV, soit près de 2 % des cancers incidents. Les cancers du col de l'utérus

(44 %), de l'anus (24 %) et de l'oropharynx (22 %) représentent la majorité des cas. Si les femmes sont les plus concernées par les cancers liés aux HPV, dont 2900 cancers du col de l'utérus, près d'un tiers de ces cancers touche les hommes et concerne 5 localisations avec 1060 cancers de l'oropharynx, 360 cancers de l'anus et plus de 300 cancers de la cavité orale, du larynx et du pénis. (50)

Cancers induits par les infections HPV	HOMMES		FEMMES	
	Nombre de cas attribuables aux infections HPV	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%)	Nombre de cas attribuables aux infections HPV	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%)
Col de l'utérus	—	—	2917	100,0
Vulve et vagin	—	—	187	23,0
Anus	360	91,3	1097	91,3
Pénis	90	26,8	—	—
Cavité orale	123	4,0	49	4,0
Oropharynx	1059	34,2	312	34,2
Larynx	121	4,0	17	4,0
<b>Total</b>	<b>1753</b>	<b>0,9</b>	<b>4580</b>	<b>2,9</b>

**Figure 27** : Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 d'après Shield et al., 2018 (50) :

Le Centre international de recherche sur le cancer a publié récemment une méta-analyse afin d'évaluer les nouveaux cas de cancers en France en 2015 attribuables à des agents infectieux dont le HPV. Au total, la proportion de cancers attribuables aux HPV s'élève à 0,9% chez les hommes et à 2,9% chez les femmes, et environ un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme (27,7%). (27)



**Figure 28** : Nombre estimé de nouveaux cas de cancers liés aux HPV en France en 2015. Source : Institut national du cancer, 2018. (51)

### 11.2 Les cancers de la sphère orale :

Si les cancers de la sphère orale sont le plus souvent secondaires à une intoxication alcoolo- tabagique, il a été démontré que les HPV ont un rôle de plus en plus important dans la genèse de ces cancers. Le génotype HPV 16 est majoritaire dans les cancers de la sphère ORL, suivi du génotype HPV 18. (13)

Les cancers de la sphère ORL correspondent à de nombreuses localisations différentes (cavité orale, pharynx, larynx, glandes salivaires) et ceux induits par les HPV oncogènes se développent essentiellement dans l'oropharynx (au niveau des amygdales). Une des particularités des cancers de la sphère ORL par rapport aux autres cancers HPV-induits, c'est qu'il n'y a pas de lésion précancéreuse. Il n'existe donc pas de programme de dépistage et le diagnostic se fait généralement à un stade avancé de la maladie. En outre, la fréquence de détection d'HPV chez les patients atteints de cancers est très variable, si bien qu'il existe des incertitudes sur la

proportion de cas de cancers de la sphère ORL attribuables aux infections par les papillomavirus. En France, le virus HPV est ainsi détecté dans 30 à 40% des cas de cancers de l'oropharynx et parmi ces cas, le type d'HPV 16 à haut potentiel carcinogène est détecté dans 90% des cas. (27)

Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale en 2018 du cancer de la lèvre-bouche- pharynx est de 18,3 [16,6; 20,3] et 5,8 [5,3; 6,3] pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et la femme. Chez l'homme, l'incidence de ces cancers a régulièrement diminué depuis 1990 (variation annuelle moyenne de -2,6%), principalement du fait de la diminution de la consommation de tabac et d'alcool, mais cette baisse est susceptible de masquer une augmentation des cancers liés aux HPV. A l'inverse chez la femme, l'incidence des cancers de la lèvre-bouche-pharynx augmente de manière régulière depuis les années 1990 (variation annuelle moyenne de +1,8%). (27)

Concernant les cancers HPV-induits, chaque année en France, plus de 6000 nouveaux cas de cancers sont causés par les papillomavirus, et environ la moitié de ces cas sont des cancers du col de l'utérus. Au total, un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme et les plus fréquents sont les cancers de la sphère ORL puis les cancers de l'anus et les cancers du pénis. L'évolution de l'incidence des cancers HPV-induits est compatible avec l'hypothèse d'une augmentation de l'exposition aux HPV à haut risque oncogène résultant de modifications dans les comportements sexuels dans les années 1960-1970. Les cancers de la sphère ORL induits par les papillomavirus sont pour la plupart des cancers de l'oropharynx. (27)

## 12 Prévention :

La prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités. Sont classiquement distinguées la prévention primaire qui agit en amont de la maladie, par exemple grâce à la vaccination et les actions sur les facteurs de risque. La prévention secondaire agit à un stade précoce de l'évolution de la maladie en mettant en œuvre par exemple des dépistages. Enfin la prévention tertiaire agit sur les complications et les risques de récurrence. (52)

## 12.1 Primaire :

### 12.1.1 L'éducation :

L'éducation de la population est un des moyens de prévention et permettrait de diminuer la propagation du virus. Les messages à faire passer sont dans un premier temps que le sexe oral est un vrai sexe avec les dangers des maladies sexuellement transmissibles mais également que des moyens de protection pendant le sexe oral existent comme l'utilisation du préservatif.

Parmi les mesures proposées par les autorités françaises on retrouve la mise en place d'interventions sur le comportement et les connaissances grâce à l'utilisation des e-technologies, la formation des professionnels de santé, les interventions d'éducation à l'école ou en dehors, les campagnes d'information et de sensibilisation par les médias et la diffusion de supports d'information.

Brondani, dans son éditorial publié dans une revue de référence en odontologie, s'interroge également sur ce que nos patients savent du HPV, du sexe oral et du cancer de la sphère orale. Il reconnaît que les dentistes n'ont pas été suffisamment formés à ces aspects. Il encourage donc une étude plus détaillée de ces sujets, leur inscription dans l'anamnèse clinique et l'information des patients. Les preuves scientifiques sur ce point semblent indiquer que nous devons être éduqués et éduquer nos enfants sur d'autres facteurs de risque potentiels d'apparition du cancer de la bouche, tels que les relations sexuelles orales non protégées, et pas seulement sur le tabac et/ou la consommation d'alcool, en particulier pour détecter précocement ces lésions chez les adolescents et les jeunes adultes ou, mieux encore, pour tenter de les prévenir. (1)

Notre rôle en tant que chirurgien-dentiste est, en plus d'appliquer les règles d'hygiène classiques qui permettent de se prémunir de ce genre de contamination, de sensibiliser nos patients au facteur de risque que représente le HPV, et à tous ses modes de transmission ainsi qu'à son implication dans les cancers de la sphère orale tout comme nous le faisons déjà pour les autres facteurs de risque parmi lesquels on retrouve le tabac ou l'alcool.

La sensibilisation aux divers modes de transmission alternatifs autres que la voie sexuelle revêt d'une importance particulière pour les stratégies de vaccination, les

études épidémiologiques et la gestion clinique des enfants et des adolescents infectés par le HPV. Il y a tellement de problèmes culturels et de stigmates sociaux dans l'esprit des parents concernant un vaccin contre les infections sexuellement transmissibles pour leurs filles non mariées. Un professionnel de santé bien informé peut donner des conseils efficaces sur les divers modes de transmission alternatifs de ce virus oncogène. (17)

Dans la pratique courante du chirurgien-dentiste, un des moments qui me semble être intéressant pour informer nos patients sur les modes de transmission des HPV et les moyens de s'en prémunir pourrait être, lors de l'examen de prévention bucco-dentaire maternité, au moment où l'on aborde le risque de contamination croisés de la mère à l'enfant. (53)

**examen  
de prévention bucco - dentaire (maternité)**

(art L. 801-9 de l'ordonnance n° 1086 du 10/09/2007 - article 7) La couverture sociale des bénéficiaires de ce programme est assurée par l'organisme d'affiliation

partie destinée à l'organisme d'affiliation

<b>assuré(e) - bénéficiaire</b>	<b>organisme d'affiliation</b>																																				
<small>nom(s) NIR N° d'affiliation (cas échéant) Date de naissance :</small>																																					
<b>Identification du praticien</b>	<b>Identification de la structure</b> <small>(raison sociale du cabinet, de l'établissement...)</small>																																				
<small>Praticien remplaçant identité nom et prénom</small>																																					
<b>Examen(s) ou acte(s) réalisés</b>																																					
<small>date de réalisation de l'examen pas de radiographie réalisée <input type="checkbox"/> 1 ou 2 radiographies réalisées <input type="checkbox"/> 3 ou 4 radiographies réalisées <input type="checkbox"/> montant des honoraires : €</small>																																					
<small>document télétransmis : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <i>renseignements à conserver par le praticien</i> suffisamment indiqués à compléter et à conserver impérativement dans le dossier - papier ou informatique - de la patiente (renseignements nécessaires à l'évaluation du programme et à communiquer au service médical à sa demande)</small>																																					
<b>schéma dentaire à compléter</b> <small>(reporter le code coloré pendant dans chaque case de ce schéma dentaire) C : dent cariée A : dent absente pour cause de carie O : dent obturée</small> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>18</td><td>17</td><td>16</td><td>15</td><td>14</td><td>13</td><td>12</td><td>11</td><td>10</td><td>9</td><td>8</td><td>7</td><td>6</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td> </tr> <tr> <td>48</td><td>47</td><td>46</td><td>45</td><td>44</td><td>43</td><td>42</td><td>41</td><td>40</td><td>39</td><td>38</td><td>37</td><td>36</td><td>35</td><td>34</td><td>33</td><td>32</td><td>31</td> </tr> </table>		18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	48	47	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31
18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1																				
48	47	46	45	44	43	42	41	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31																				
<b>santé parodontale</b> • inflammation gingivale : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>																																					
<b>besoins de soins</b> • prothèse <input type="checkbox"/> • soins conservateurs <input type="checkbox"/> • avulsions <input type="checkbox"/> • soins de gencives <input type="checkbox"/>																																					
<b>acte exécuté au cours de la même séance que l'examen de prévention</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>																																					
<b>Conseils personnalisés à la patiente</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, complétez ci-dessous : <small>En matière de soins bucco-dentaires et technique de brossage <input type="checkbox"/> En matière de tabac <input type="checkbox"/> Sur les effets du tabac, de l'alcool et autres substances <input type="checkbox"/></small>																																					
<b>Conseils spécifiques relatifs au jeune enfant</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, complétez ci-dessous : Syndrome du biberon <input type="checkbox"/> Risque de contamination croisée <input type="checkbox"/> Fluor <input type="checkbox"/> Hygiène bucco-dentaire chez l'enfant <input type="checkbox"/>																																					
<small>date de réalisation de l'examen</small>																																					
<b>assuré(e) - bénéficiaire</b>	<b>organisme d'affiliation</b>																																				
<small>nom(s) NIR N° d'affiliation (cas échéant) Date de naissance :</small>																																					

**Conseils spécifiques relatifs au jeune enfant**    oui     non     **si oui** , complétez ci-dessous :

Syndrôme du biberon        Risque de contamination croisée   

Fluor        Hygiène bucco-dentaire chez l'enfant   

**Figures 29 et 30 : Formulaire de l'examen de prévention bucco-dentaire maternité (53)**



### 12.1.2 La vaccination

Globalement, environ 90% des cas de maladies HPV-induites sont liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent. (27)

Parallèlement, l'accès récent des garçons à la vaccination anti-HPV, qui existait déjà dans d'autres pays, a pour objectif, non seulement d'abaisser les taux de cancers HPV-induits, mais aussi de limiter la circulation du virus et d'assurer une immunité de groupe (herd immunity).

Notre rôle en tant que chirurgien-dentiste est de parler de la vaccination et de faire face aux idées reçues sur le vaccin.

L'éradication de transmission de l'HPV qui semble actuellement impossible n'est pas notre seul moyen de lutte contre l'HPV, la vaccination et la généralisation du dépistage sont d'autres armes de premier plan. (5)

### 12.1.3 Diminution des moyens de transmission :

Une connaissance plus approfondie des modes de transmission de l'infection par HPV, pourrait permettre une prévention plus efficace. (5)

### 12.2 Secondaire, le dépistage :

Notre rôle en tant que chirurgien-dentiste est la mise en place d'un dépistage systématique par le biais d'un examen extra et intra oral complet chez tous les patients :

## EXAMEN CLINIQUE DE LA CAVITÉ BUCCALE EN HUIT ÉTAPES

### MATÉRIEL NÉCESSAIRE À L'EXAMEN

- ▶ UN ÉCLAIRAGE PERFORMANT: SCIALYTIQUE OU LAMPE FRONTALE.
- ▶ DEUX MIROIRS POUR FACILITER L'EXAMEN DE LA FACE INTERNE DES JOUES ET DES LÈVRES.
- ▶ DES COMPRESSES POUR OBSERVER CORRECTEMENT LES BORDS DE LA LANGUE ET SÉCHER LES MUQUEUSES.



### 1<sup>re</sup> phase: l'examen exo-buccal

C'est l'inspection et l'examen des téguments et la palpation des aires ganglionnaires principales:

- ▶ sous-maxillaires
- ▶ jugulo-carotidiennes
- ▶ sus-claviculaires

Une adénopathie s'identifie par sa localisation, sa taille, sa consistance, sa mobilité et son aspect plus ou moins douloureux.

### 2<sup>e</sup> phase: l'examen intra-buccal

C'est l'inspection des muqueuses de la cavité buccale dans leur ensemble.

**1 Commissure des lèvres**  
Commencez à l'une des commissures et observez la face cutanée, puis la face muqueuse.

**2 Face interne**  
Déplacez les miroirs vers les parties supérieures de la face interne de la joue.

**3 Lèvre supérieure**  
Observez la partie cutanée et vermillon de la lèvre supérieure.

**4 Lèvre inférieure**  
Observez la partie cutanée et vermillon de la lèvre inférieure.

**5 Palais dur**  
Observez le palais osseux antérieur.

**6 Palais mou**  
Pensez à observer le palais mou postérieur, sans oublier voile, luette et amygdales palatines.

**7 Plancher lingual**  
Descendez vers le plancher lingual et suivez l'arcade dentaire inférieure.

**8 Langue**  
Terminez l'examen en observant la langue (dos, bords et face ventrale).

### QUAND ON REPÈRE UNE LÉSION, IL EST IMPORTANT DE LA CARACTÉRISER

Caractéristiques d'une lésion: les lésions élémentaires de la muqueuse buccale se manifestent par des modifications de couleur ou de volume. Une association de plusieurs lésions élémentaires donne un aspect hétérogène souvent très évocateur de carcinome épidermoïde.

Si vous suspectez la présence d'une lésion, n'hésitez pas à orienter votre patient vers un Chirurgien maxillo-facial pour avis et biopsie ou vers les CHU de référence.

Figure 31 : Fiche pratique résumant les huit étapes de l'examen clinique de la cavité buccale (54)

Les cliniciens, y compris les professionnels de la santé bucco-dentaire, doivent être attentifs au risque de cancer de la sphère orale chez les personnes jeunes, qui ne fument pas et ne boivent pas, afin d'éviter tout délai de diagnostic et de traitement inutile. Il semble justifié, d'inclure des questions sur les pratiques sexuelles dans l'anamnèse de jeunes patients présentant des nodules lymphatiques élargis et/ou des masses amygdaliennes et/ou des maux de gorge, afin d'éliminer un risque éventuel de néoplasie sous-jacente associée au HPV. Selon certains auteurs, adresser de façon précoce à un spécialiste réduirait la morbidité ainsi que le coût du traitement. L'exploration de routine de la palpation muqueuse, de la langue et du cou devrait être une pratique obligatoire de toute exploration orale afin de détecter toute lésion potentiellement maligne. Jusqu'à présent, les recommandations sur le dépistage précoce du cancer de la bouche s'adressaient aux groupes de patients qui présentaient traditionnellement un risque plus élevé de le développer, à savoir les personnes de plus de 60 ans, les consommateurs de tabac et/ou d'alcool ainsi que les personnes atteintes de certaines maladies héréditaires, telles que l'anémie de Fanconi, ou avec des antécédents de cancer de la bouche (1).

Le délai moyen entre l'apparition de l'infection à HPV et l'apparition du cancer a été estimé à environ douze ans. Ainsi, selon certains auteurs, le nombre de jeunes adultes qui développeront un cancer de l'oropharynx devrait augmenter au cours des prochaines années. (1)

Nous nous devons également d'inciter nos patients à pratiquer l'auto-surveillance : toute lésion, gêne, grosseur, changement d'aspect de la muqueuse persistant plus de 3 semaines doit amener à consulter, et devons expliquer que personne n'est à l'abri.

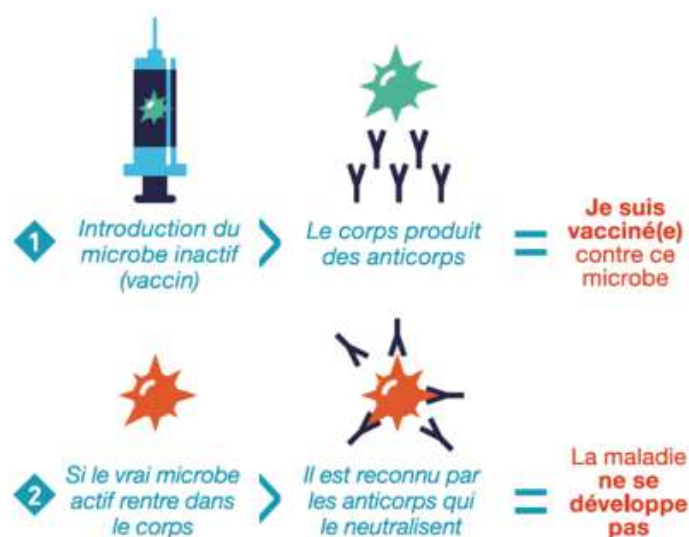
# **CHAPITRE II : VACCINATION PREVENTIVE :**

## 1 Rappels sur le principe général de la vaccination préventive :

La vaccination consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse.

Une vaccination préventive consiste à administrer à un individu en bonne santé une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux, ou certains de ses composants. L'objectif est de déclencher une réaction immunitaire permettant d'éviter une contamination ultérieure. La vaccination permet en effet de développer des cellules immunitaires "mémoires", capables de reconnaître immédiatement l'agent pathogène s'il venait à infecter l'individu par la suite.

Après l'administration du vaccin, le microorganisme atténué/inactivé ou ses composants (antigènes microbiens) sont captés par des cellules du système immunitaire, les cellules présentatrices d'antigène, directement sur le site d'injection. Ces cellules migrent ensuite vers le ganglion lymphatique le plus proche pour présenter les antigènes aux lymphocytes T CD4. Dans les heures qui suivent, ces derniers activent les lymphocytes T CD8 "tueurs" et les lymphocytes B producteurs d'anticorps. Cet arsenal permet d'éliminer spécifiquement les antigènes microbiens en 3 à 5 jours. En outre, quelques lymphocytes T et B mémoires et des anticorps spécifiques persistent plusieurs années dans l'organisme : ils vont le protéger contre une éventuelle future infection impliquant le même pathogène. (55)



**Figure 32** : Schéma représentatif du principe de base de la vaccination (56)

## 2 **Bénéfice collectif :**

Le bénéfice de la vaccination est individuel mais aussi collectif. En effet, la diffusion d'une maladie contagieuse au sein d'une population est directement liée à la proportion de sujets susceptibles de la contracter : ainsi, plus le nombre de personnes vaccinées augmente, plus le risque de transmission diminue. Et lorsque le nombre de personnes vaccinées devient très important, les personnes immunisées font barrage entre les individus contagieux et les individus non immunisés notamment les personnes les plus fragiles : nouveau-nés, femmes enceintes, personnes souffrant d'une affection contre-indiquant la vaccination, personnes âgées, etc. Le pathogène cesse alors de circuler dans la population. Une telle protection de groupe protège donc les sujets vaccinés, mais aussi les non vaccinés.

## 3 **2 vaccins anti cancers : hépatite B et HPV :**

Les vaccins préventifs, ou prophylactiques anti cancer permettent de prévenir les infections virales qui causent le cancer ou qui contribuent à son apparition. Ils sont conçus de façon à inciter le système immunitaire à attaquer certains virus avant qu'ils ne causent une infection. Ces vaccins sont administrés à des personnes en bonne santé avant que l'infection, et potentiellement par la suite le cancer, ne se manifestent. Il existe actuellement sur le marché deux vaccins capables de prévenir indirectement certains types de cancers :

- Les vaccins anti-hépatite B peuvent réduire le risque de cancer du foie chez certaines personnes. L'hépatite est une inflammation du foie qui peut être causée par certains virus. Les personnes atteintes depuis longtemps d'une infection au virus de l'hépatite B risquent d'avantage d'avoir un cancer du foie.
- Les vaccins contre le virus du papillome humain protègent de l'infection causée par certains types de HPV. Ces vaccins aident à protéger contre les infections aux types de HPV les plus fréquemment liés au cancer du col de l'utérus mais également contre d'autres types de HPV qui peuvent causer d'autres cancer.

#### 4 Les différents vaccins actuellement disponibles en France :

En France, trois vaccins contre les papillomavirus sont actuellement commercialisés et remboursés : le vaccin quadrivalent Gardasil® disponible depuis 2007, le vaccin bivalent Cervarix® depuis 2008 et le vaccin Gardasil 9, nonavalent, depuis 2019.

	<b>Quadrivalent (qHPV) Gardasil®</b>	<b>Bivalent (bHPV) Cervarix®</b>	<b>Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9</b>
<b>Date de 1<sup>ère</sup> AMM européenne</b>	20/09/2006	20/09/2007	10/06/2015
<b>Type de vaccin</b>	Protéine L1 VLP	Protéine L1 VLP	Protéine L1 VLP
<b>Composition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV 6 : 20g</li> <li>• HPV 11 : 40µg</li> <li>• HPV 16 : 40µg</li> <li>• HPV 18 : 20µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV 16 : 20µg</li> <li>• HPV 18 : 20µg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV 6: 30µg</li> <li>• HPV 11: 40µg</li> <li>• HPV 16: 60µg</li> <li>• HPV 18: 40µg</li> <li>• HPV 31: 20µg</li> <li>• HPV 33: 20µg</li> <li>• HPV 45: 20µg</li> <li>• HPV 52: 20µg</li> <li>• HPV 58: 20µg</li> </ul>
<b>Adjuvant</b>	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium	AS04 (hydroxyde d'aluminium + dérivé lipidique A purifié de Salmonella Minnesota )	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium: 500 µg
<b>Vecteur eucaryote pour la production de VLP</b>	Cellules de levure Saccharomyces cerevisae	Cellules d'insectes Trichoplusia ni Hi-5	Cellules de levure Saccharomyces cerevisae
<b>Indications</b>	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions	Prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales

	<p>anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV</p> <p>- verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques</p>	<p>et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV</p>	<p>précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve du vagin et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV</p> <p>- verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques</p>
<p><b>Population à vacciner selon les recommandations du calendrier vaccinal 2019</b></p>	<p>Avis du HCSP du 28 mars 2014 et du 19 février 2016 :</p> <p>Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus avec un rattrapage de 14 à 19 ans révolus et des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme (HSH).</p> <p>Et des personnes immunodéprimées aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.</p>	<p>Avis du HCSP du 20 février 2014</p> <p>Vaccinations des jeunes filles âgées de 11 à 19 ans révolus</p>	<p>Avis du HCSP du 2 février 2016</p> <p>Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage de 15 à 19 ans révolus et des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme (HSH).</p> <p>Et aux personnes immunodéprimées des deux sexes aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.</p>
<p><b>Schéma vaccinal</b></p>	<p>Vaccination initiée</p> <p>- entre 11 et 13 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6</p> <p>- entre 14 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0,</p>	<p>Vaccination initiée</p> <p>- entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6</p> <p>- entre 15 et 19 ans révolus :</p>	<p>Vaccination initiée</p> <p>- entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 à 13 mois</p> <p>- entre 15 ans et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0,</p>



	2 et 6 mois : M0, M2, M6  - Pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6	trois doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois : M0, M1, M6	2 et 6 mois : M0, M2, M6  - Pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6
<b>Fabricant</b>	MSD vaccins	GSK	MSD vaccins
<b>Prix public</b>	105,12 €	94,77 €	131,58 €
<b>Remboursement</b>	Oui, pris en charge à 65% par l'assurance maladie	Oui, pris en charge à 65% par l'assurance maladie	Oui, pris en charge à 65% par l'assurance maladie

**Figure 33** : Tableau comparatif des caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles actuellement sur le marché en France

Depuis 2017, le HCSP recommande que toute nouvelle vaccination soit initiée avec le vaccin nonavalent, selon un schéma à 2 doses de 9 à 14 ans puis à 3 doses à partir de 15 ans. L'utilisation préférentielle du Gardasil 9<sup>®</sup> est recommandée car il contient 9 valences d'HPV, alors que le Gardasil en contient 4 et que le Cervarix en contient 2. Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin. (27)

Le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent sont indiqués dans la prévention des verrues anogénitales, des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV. Le vaccin bivalent ne cible pas les types 6 et 11 et n'est donc pas indiqué pour la prévention des verrues anogénitales. Aucun vaccin n'est, à ce jour, indiqué contre les cancers du pénis et de la sphère ORL et contre les papillomatoses respiratoires récurrentes. (27)

## 5 Population à vacciner :

### 5.1 Recommandations avant décembre 2019 :

La vaccination est recommandée, avant décembre 2019 par la HAS, pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans. La vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par le HPV.

Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus.

Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, la vaccination HPV par Gardasil® ou Gardasil 9® est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans, en prévention des lésions précancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes. Dans cette situation, la vaccination peut être proposée dans certains Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic (CeGIDD) et dans certains centres publics de vaccination.

Pour les patients immunodéprimés et selon le rapport du HCSP du 2 février 2016, la vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Chez les enfants des deux sexes, candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans.

### 5.2 Décembre 2019 : La HAS encourage la vaccination de tous les adolescents :

Mon idée de sujet de thèse a germé, début de l'année 2019, en lisant mes cours de cancérologie en médecine et chirurgie bucco-dentaire. En prenant conscience que certains cancers oraux pouvaient être liés à HPV, que les garçons n'étaient pas vaccinés et que l'incidence de ces cancers liés à HPV chez l'homme était en train d'augmenter je me suis demandé pourquoi on ne vaccinerait pas les garçons. Ce sujet devait d'abord, ne s'intéresser qu'à la vaccination masculine mais après quelques recherches bibliographiques et discussions avec ma directrice de thèse nous sommes mises d'accord sur le fait qu'il serait plus intéressant de s'intéresser à l'efficacité du vaccin dans la prévention des lésions de la sphère orale dans les deux sexes. En mars 2019 je déposais mon sujet. Du 30 octobre au 27 novembre 2019, la HAS soumettait à consultation publique à des professionnels et associations

concernés son projet d'avis sur un éventuel élargissement de la vaccination contre les HPV aux garçons. Elle a recueilli 120 contributions de la part d'associations de patients et d'usagers, de collèges nationaux de professionnels ou de fabricants. Ces différents retours ont été étudiés en commission technique des vaccinations en vue d'établir l'avis définitif publié le 16 décembre 2019. La HAS recommande alors une vaccination de toutes les filles et de tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus. La vaccination reste recommandée jusqu'à 26 ans pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. La vaccination des garçons aux mêmes âges sera mise en place à partir du 1er janvier 2021.

Mon travail a donc été rattrapé par l'actualité... La rédaction de la partie consacrée à l'intérêt de vacciner les 2 sexes, déjà bien entamée, a dû être réécrite.

Dix ans après les premières recommandations, la couverture vaccinale reste très insuffisante au regard des objectifs fixés par le plan cancer : 24 % de femmes vaccinées selon le schéma complet et environ 15% des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, pour un objectif de 60 %. Or la vaccination est le meilleur moyen de lutter contre ces virus, à l'origine de plus de 6 000 nouveaux cas de cancers par an. Parmi eux, les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin chez les femmes, mais également des cancers oropharyngés et anaux, qui touchent aussi les hommes. Ainsi, près de 25 % des cancers provoqués par les HPV surviennent chez les hommes. (57)

La HAS estime que l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission au sein de la population générale, et ainsi de mieux protéger les garçons et les hommes quelle que soit leur orientation sexuelle, mais aussi de mieux protéger les filles et les femmes non vaccinées. (57)

A ces arguments sanitaires s'ajoutent des arguments éthiques, au premier rang desquels l'égalité d'accès à la vaccination : la HAS considère nécessaire de proposer également le vaccin aux hommes hétérosexuels car tout comme les femmes et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, ils peuvent être infectés et transmettre le virus. Sur un sujet délicat à aborder, l'absence de distinction selon le

sexe et l'orientation sexuelle est également un moyen de simplifier la proposition vaccinale pour les professionnels de santé, surtout à un âge où l'orientation sexuelle n'est pas encore connue ou affirmée. (57)

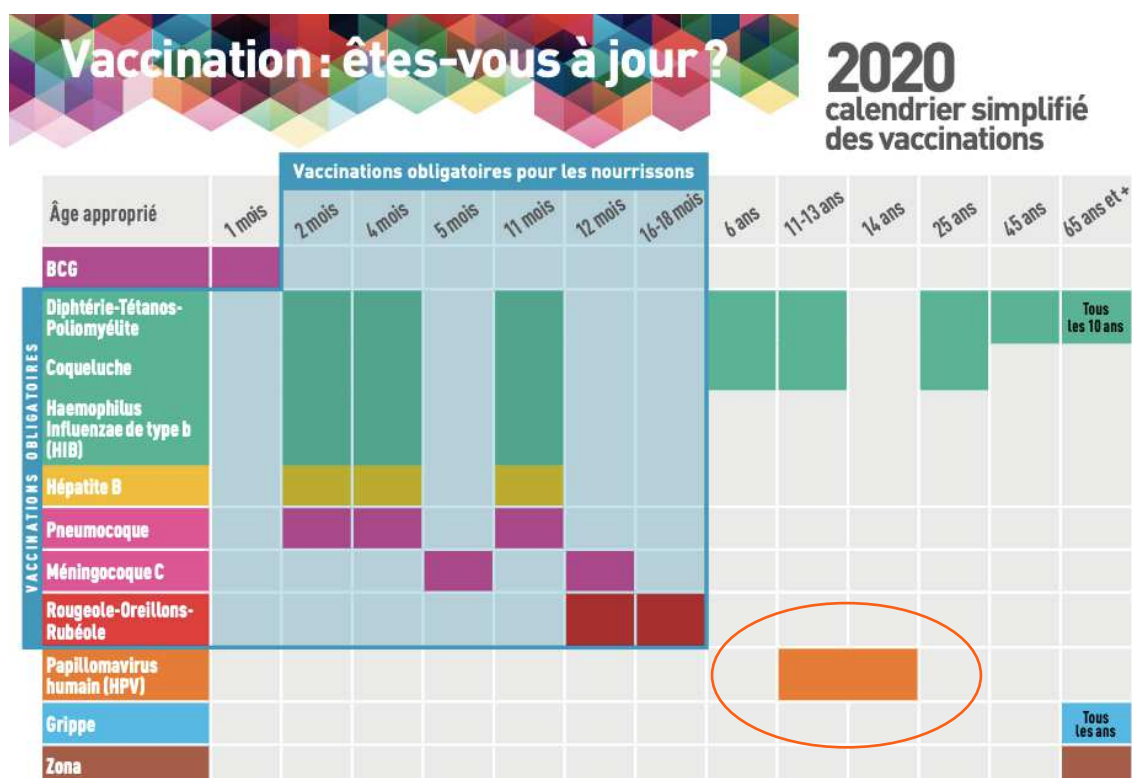
La HAS estime toutefois que les bénéfices de l'élargissement de la vaccination à tous les adolescents seront limités sans une politique vaccinale plus engagée au niveau national et une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé, que ce soit dans le cadre de programmes de vaccination ou d'une consultation de santé sexuelle pour chaque adolescent. (57) La HAS recommande également la mise en œuvre d'actions ayant pour objectif de restaurer la confiance vis-à-vis de la vaccination contre les HPV auprès du public et des professionnels de santé. Ceci passe par une meilleure information sur la sécurité de la vaccination pour réduire l'hésitation vaccinale. (57)

La HAS recommande enfin de faciliter l'accès à la vaccination et de lutter contre les inégalités socio-économiques, en permettant une prise en charge intégrale du vaccin par l'assurance maladie et en travaillant sur les freins à la vaccination en milieu scolaire.

La commission technique de la vaccination entamera par ailleurs prochainement des travaux pour redéfinir les modalités du rattrapage vaccinal, pour les filles comme pour les garçons, dans un contexte d'évolution des connaissances et de possibles tensions d'approvisionnement en vaccins au niveau mondial. (57)

## 6 Schéma de vaccination :

Chaque année, le haut conseil de la santé publique met à jour le calendrier vaccinal. Il fixe les vaccinations et rappels à effectuer en fonction de l'âge pour la population générale et dans des cas particuliers.



**Figure 34** : Calendrier simplifié des vaccinations 2020, mis à jour le 16.04.20, d'après Santé publique France

(56)

Le schéma de vaccination diffère selon le vaccin utilisé :

### 6.1 Gardasil® :

- Vaccination débutée entre 11 et 13 ans révolus : 2 doses espacées de six mois : M0, M6.
- Vaccination débutée entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6.
- Vaccination pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6.

## 6.2 Cervarix® :

- Vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six mois : M0, M6.
- Vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois : M0, M1, M6.

## 6.3 Gardasil 9® :

- Vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six à treize mois.
- Vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6.
- Vaccination pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6.

## 7 Prescription, prise en charge, délivrance, administration et don du sang :

### 7.1 Prescription :

Le vaccin contre les infections à HPV est prescrit par un médecin ou une sage-femme.

### 7.2 Prise en charge :

Le vaccin est pris en charge à 65% par l'assurance maladie, le montant restant étant généralement remboursé par les complémentaires santé.

### 7.3 Délivrance :

Le vaccin est délivré en pharmacie et doit être conservé au réfrigérateur entre + 2° C et + 8° C. Il ne doit pas être congelé.

### 7.4 Administration :

La vaccination peut être réalisée par un médecin, un infirmier ou une sage-femme, sur prescription médicale, en libéral, à l'hôpital ou dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic, un centre de planification familiale et certains centres de vaccination publics. Le prix de l'injection du vaccin est pris en charge par l'assurance maladie et les complémentaires santé dans les conditions habituelles.

Il n'y a pas d'avance de frais pour la consultation dans les centres de vaccination publics, les CEGIDD et les centres de planification familiale. Le vaccin est administré par voie intramusculaire.

## 7.5 Don du sang :

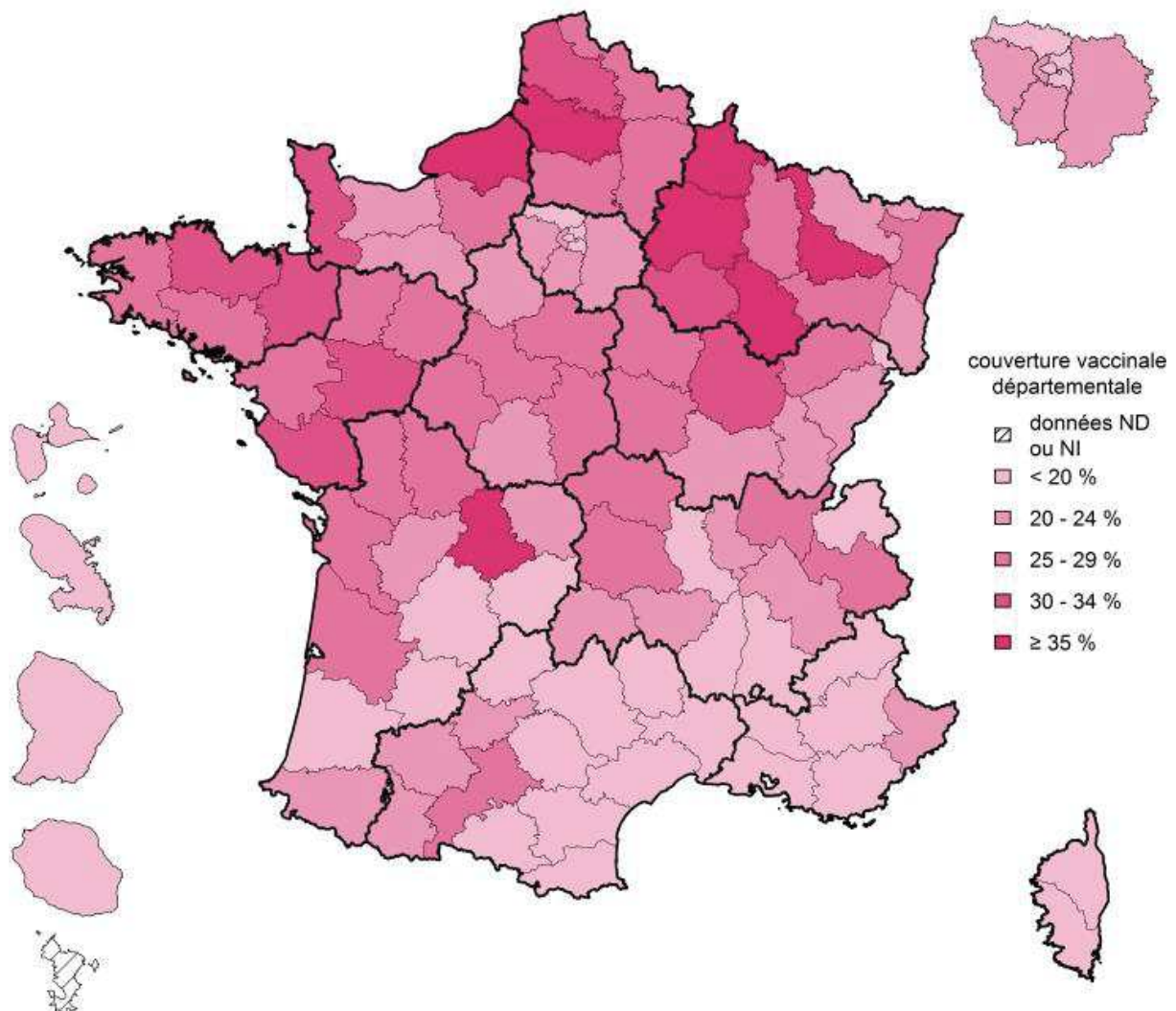
Le don du sang est autorisé après la vaccination contre les infections à HPV.

## 8 Épidémiologie :

### 8.1 En France :

La couverture vaccinale contre les HPV reste insuffisante (<30%) en France au regard des objectifs fixés à 60% par le plan cancer 2014-2019.

Le taux de couverture vaccinale actuel estimé chez les jeunes filles au 31/12/2018 par Santé publique France est d'environ 29 % pour une dose à 15 ans et de 24 % pour un schéma complet à 16 ans. Cette vaccination est considérée par certains comme un échec de la politique vaccinale. (58)



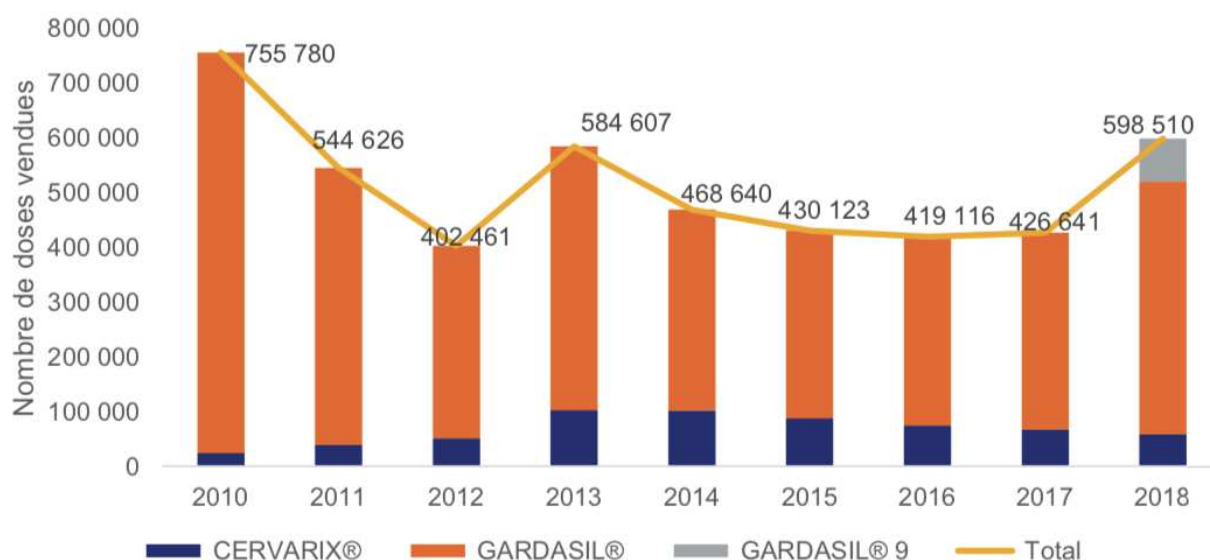
**Figure 35** : Couvertures vaccinales (%) départementales contre les papillomavirus humains « schéma complet à 2 doses » à 16 ans, France, cohorte de naissance 2002 (58)



**Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet (source : SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/18)**

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

**Figure 36** : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et schéma complet (58)



**Figure 37** : Données de ventes annuelles en officine de 2010 à 2018 (59)

Le taux de couverture vaccinale des jeunes filles en 2018 était d'environ 29% pour une dose et de 24% pour le schéma complet. Ce taux a diminué depuis sa commercialisation en 2007 et il augmente à nouveau depuis 2015 mais de façon très progressive. La couverture vaccinale reste donc très inférieure à l'objectif de 60% qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019. Elle n'a jamais dépassé 30 %, en dépit des preuves de l'efficacité des vaccins contre les HPV, en vie réelle, et d'une littérature scientifique indépendante démontrant leur sécurité. Cette situation française est atypique par rapport à ce qui est observé dans la majorité des pays européens voisins qui affichent des taux de couverture vaccinale supérieurs à 80 % (Royaume-Uni, Portugal, Suède, Norvège, Islande). (60)



## 8.2 Dans le monde :

La couverture vaccinale est supérieure à 70% chez les filles dans certains pays comme l'Australie, le Canada ou encore le Royaume-Uni alors qu'elle est restée inférieure à 50% dans d'autres pays comme l'Allemagne, le Danemark, les États-Unis, la France ou l'Italie.

La plupart des pays ont intégré la vaccination anti-HPV dans un programme de vaccination en milieu scolaire pour augmenter la couverture vaccinale.

<b>Pays (par ordre alphabétique)</b>	<b>Année</b>	<b>Population cible</b>	<b>Type de programme</b>	<b>Commentaire</b>
<b>Allemagne</b>	2018	Garçons et filles de 9 à 14 ans et rattrapage de 15 à 17 ans	Cabinet médical	Couverture vaccinale de 43% chez les filles (2017)
<b>Australie</b>	2013	Garçons et filles de 12 à 13 ans	Scolaire	Couverture vaccinale de 80% chez les filles et de 76% chez les garçons (3 doses à 15 ans en 2017)
<b>Autriche</b>	2014	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage de 13 à 15 ans	Scolaire/cabinet médical	Couverture vaccinale de 60-65% chez les filles (2014)
<b>Belgique</b>	2019	Garçons et filles de 9 à 14 ans (11-12 ans en pratique) et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire/cabinet médical	Couverture vaccinale chez les filles de 90% dans la communauté flamande (3 doses, 2016) et de 36 à 50% dans la communauté française (2017)
<b>Canada</b>	2012	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage	Scolaire	Couverture vaccinale de 73% chez les

		jusqu'à 26 ans		filles (14 ans, 2013)  Variations en fonction des provinces et territoires mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays
<b>Danemark</b>	2019	Garçons et filles de 12 ans	Cabinet médical	Chute de la couverture vaccinale des filles en 2015 (passant de 90% à 40% dans certaines régions), dans un contexte de crise médiatique  Couverture vaccinale de 36% chez les filles (2 doses, 2017)
<b>Estonie</b>	2019	Garçons et filles de 12 à 14 ans	Scolaire	
<b>États-Unis</b>	2011	Garçons et filles de 11 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 21 ans et jusqu'à 26 ans pour les HSH	-	Couverture vaccinale de 65% pour 1 dose et de 43% pour 3 doses chez les filles et de 56% pour 1 dose et de 31% pour 3 doses chez les garçons (2016)  Variations en fonction des États (de 46,9% pour 1 dose en 2017 dans le

				Wyoming à 91,9 dans le district de Columbia) à mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays
<b>Finlande</b>	2019	Garçons et filles de 11 à 12 ans	Scolaire	-
<b>France</b>	2016	Filles de 11 à 14 ans et rattrapage de 15 à 19 ans révolus  HSH jusqu'à 26 ans	-	Couverture vaccinale de 21% chez les filles (2016)
<b>Israël</b>	2015	Garçons et filles de 13 ans à 14 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	Variations en fonction des provinces mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays
<b>Irlande</b>	2019	Garçons et filles de 12-13 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	-
<b>Italie</b>	2017	Garçons et filles de 12 et rattrapage jusqu'à 49 ans	Cabinet médical	Couverture vaccinale de 50% chez les filles et d'environ 20% chez les hommes (2016)
<b>Norvège</b>	2018	Garçons et filles de 12 à 13 ans	Scolaire	-
<b>Nouvelle-Zélande</b>	2017	Garçons et filles de 11-12 ans et rattrapage	Scolaire	-

		jusqu'à 26 ans		
<b>Pays-Bas</b>	-	Filles de 12-13 ans	-	Discussions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en cours
<b>Royaume-Uni</b>	2019	Garçons et filles de 12-13 ans et jusqu'à 45 ans pour les HSH	Scolaire	Couverture vaccinale de 84% chez les filles (3 doses, 2017-2018)
<b>Suède</b>	-	Filles de 12-13 ans	Scolaire	Discussions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en cours
<b>Suisse</b>	2015	Garçons et filles de 11 à 14 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire/cabinet médical	Variations en fonction des cantons mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays

**Figure 38** : Tableau récapitulatif des programmes de vaccination anti-HPV et choix de la population ciblée en 2019 dans le monde. (27)

En Australie, un des pays avec le plus haut taux de vaccination, la recommandation de vacciner les filles date de 2007 et celle des garçons de 2013. Cette vaccination, qui peut être réalisée en milieu scolaire, a été acceptée sans difficulté par la population, avec une couverture vaccinale d'au moins 80 %. Cela a eu pour conséquence une réduction de plus de 77 % des génotypes responsables de 75 % des cancers du col de l'utérus, et une diminution de plus de 50 % de l'incidence des lésions précancéreuses cervicales de haut grade chez les jeunes filles de moins de 20 ans. Le succès de cette campagne de vaccination ouvre la perspective de l'éradication du cancer du col dans ce pays d'ici une vingtaine d'années. (44)

## 9 Principales contre-indications et effets indésirables :

### 9.1 Principales contre-indications :

#### 9.1.1 Gardasil® :

Les principales contre-indications à l'utilisation du Gardasil® sont :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin.
- Les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose de Gardasil ne doivent pas recevoir d'autres doses de Gardasil.
- L'administration de Gardasil doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, comme une infection bénigne des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination. (61)

#### 9.1.2 Cervarix® :

Les principales contre-indications à l'utilisation du Cervarix® sont :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ». (61)

#### 9.1.3 Gardasil 9®

Les principales contre-indications à l'utilisation du Gardasil 9® sont :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin listés dans la rubrique « Composition ».
- Les sujets ayant présenté précédemment une hypersensibilité après une administration antérieure de Gardasil 9 ou du vaccin quadrivalent HPV ne doivent pas recevoir Gardasil 9. (61)

## 9.2 Effets indésirables :

### 9.2.1 Effets indésirables communs à tous les vaccins injectables :

Certains effets indésirables des vaccins contre HPV sont communs à tous les vaccins injectables :

- Réaction au site d'injection telle que douleur, rougeur, gonflement : très fréquent (>10 cas sur 100 vaccinés).
- Des effets généraux comme de la fièvre, des douleurs musculaires ou articulaires : fréquent (1 à 10 cas sur 100 vaccinés).
- Réaction allergique : très rare (1 cas sur 450 000 vaccinés). (61)

Des réactions allergiques graves, bien que très rares, peuvent survenir après la vaccination. Si l'un des symptômes décrits ci-dessous apparaît, contacter immédiatement un médecin ou les urgences médicales :

- Une éruption cutanée pouvant s'accompagner de démangeaisons ou de bulles ;
- Un gonflement des yeux et du visage ;
- Une difficulté à respirer ou à avaler ;
- Une chute soudaine de la pression artérielle et une perte de connaissance. (61)

### 9.2.2 Gardasil® :

Événements indésirables rapportés suite à la vaccination par Gardasil® pendant les études cliniques et/ou après mise sur le marché (61) :

**Figure 39** : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables du Gardasil® (61)

Classe de Système organe Fréquence	Effets indésirables
<i>Infections et infestations :</i>	
- Indéterminée	- Cellulite au site d'injection*
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
- Indéterminée	- Purpura thrombopénique idiopathique*, adénopathie*
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
- Indéterminée	- Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes*
<i>Affections du système nerveux :</i>	
- Très fréquent	- Céphalées
- Indéterminée	- Encéphalomyélite aiguë disséminée*, sensation de vertige <sup>(1)*</sup> , syndrome de Guillain-Barré*, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
- Fréquent	- Nausées
- Indéterminée	- Vomissements*
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques :</i>	
- Fréquent	- Douleur des extrémités
- Indéterminée	- Arthralgies*, myalgies*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
- Très fréquent	- Au site d'injection : érythème, douleur, gonflement
- Fréquent	- Fièvre ; au site d'injection : ecchymose, prurit
- Indéterminée	- Asthénie*, frissons*, fatigue*, malaise*

### 9.2.3 Cervarix® :

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	
Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques	
<i>Infections et infestations</i>	
Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Sensation vertigineuse
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire
<i>Affections musculo- squelettiques et systémiques</i>	
Très fréquent	Myalgies
Fréquent	Arthralgies
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement, fatigue
Fréquent	Fièvre ( $\geq 38$ °C)
Peu fréquent	Autres réactions au site d'injection telles que induration, paresthésie locale
Après commercialisation	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Inconnue*	Adénopathie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Inconnue*	Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke
<i>Affections du système nerveux</i>	
Inconnue*	Syncope ou réaction vasovagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)

**Figure 40** : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables du Cervarix® (61)

## 9.2.4 Gardasil 9® :

Effets indésirables suivant l'administration de Gardasil 9® apparaissant avec une fréquence d'au moins 1,0 % durant les essais cliniques : (52)

<b>Classe de système organe</b>	
Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Nausées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Au site d'injection : douleur, gonflement, érythème
Fréquent	Fièvre, fatigue, au site d'injection : prurit, ecchymose

**Figure 41** : Tableau récapitulatif des différents effets indésirables du Gardasil 9® (61)

## 10 Polémiques et sécurité :

### 10.1 Causes de non vaccination et mesures d'amélioration :

#### 10.1.1 Causes de non vaccination :

Parmi les causes citées de non vaccination on retrouve :

- Refus
- Non vaccinée par négligence
- Non proposé par le médecin généraliste
- Autres

À cela s'ajoute le coût de la vaccination. En 2007, le reste à charge avec un schéma à trois doses était non négligeable pour les familles, le remboursement par l'Assurance maladie étant de 65 % pour un montant par dose de plus de 110 €. (44)



### 10.1.2 Mesures d'amélioration de la couverture vaccinale :

Des mesures fortes visant à lever les obstacles actuels à la vaccination doivent être mises en œuvre par le déploiement de réels programmes de vaccination, à l'image des programmes organisés de dépistage, permettant une proposition vaccinale systématique des adolescents et une relance des adolescents non vaccinés.

Par ailleurs, des campagnes d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer au mieux les parents sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont nécessaires pour lever leurs craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale. Des mesures spécifiques pour pallier les inégalités socio-économiques constatées doivent aussi être mise en œuvre par un accès facilité à la vaccination dans des lieux multiples en particulier dans les lieux fréquentés par les populations les plus défavorisées, avec les conditions permettant l'absence d'avance de frais. A ce titre, les expériences étrangères de vaccination en milieu scolaire seraient de nature à augmenter la couverture vaccinale des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques. Les expérimentations en France (en Guyane et en région Grand-Est) sont donc à poursuivre. Enfin, des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des HSH doivent également être entreprises pour permettre une meilleure information des HSH et un accès facilité à la vaccination. (27)

Grâce à l'étude de 11 revues systématiques, les autorités françaises ont pu établir des préconisations à mettre en place reposant sur quatre catégories d'action à mener : (62)

1. Des interventions sur les connaissances : campagne d'information et de sensibilisation par les médias, diffusion de supports d'information
2. Des interventions sur le comportement : utilisation des e-technologies, formation des professionnels de santé, interventions d'éducation à l'école ou en dehors, différents systèmes de rappels : téléphone, messages, courriers, etc.
3. Des interventions sur l'environnement : amélioration de l'accessibilité au vaccin, en particulier en vaccinant directement à l'école
4. Des interventions combinant aux moins deux stratégies de catégories différentes

Une revue systématique publiée par Cochrane Library en 2019 avait pour conclusion que l'administration de deux doses de vaccins anti-HPV à de jeunes femmes donne des réponses immunitaires comparables à celles de l'administration de trois doses et proposait de réaliser d'autres études à long terme à l'échelle de la population afin de déterminer la durée de la protection contre les maladies liées au HPV offerte par deux doses de vaccin, et si un calendrier de vaccination à deux doses permettrait d'étendre la couverture vaccinale.(63)

Une étude publiée en 2019 s'intéressant au rôle des professionnels du monde dentaire dans la prévention des cancers oropharyngées à travers la vaccination préventive contre HPV. Un échantillon de 266 dentistes et hygiénistes dentaires a répondu à un sondage en ligne, puis les réponses ont été analysées en utilisant les fréquences des réponses, les tests de Student, les tests du  $X^2$  et les corrélations de Spearman : 90% des prestataires pensent qu'il est important de jouer un « rôle actif » dans les soins médicaux généraux de leurs patients, mais seulement 50% pensent qu'il leur appartient de recommander le vaccin contre le HPV. Seulement 50% se sentent suffisamment informés pour recommander le vaccin. 78,6% des prestataires discutent rarement de la vaccination contre le HPV avec leurs patients et 82% recommandent rarement le vaccin. (64)

Une communication sur les effets indésirables à la fois claire et la plus précise possible est indispensable pour réduire l'hésitation à l'égard de cette vaccination et accroître la couverture vaccinale, qui reste faible en France. Seule une couverture vaccinale élevée peut permettre d'éliminer la circulation des génotypes vaccinaux et de réduire l'incidence des lésions précancéreuses comme cela est déjà observé dans les pays où la couverture vaccinale est élevée. (44)

## 10.2 La France, championne des anti-vaccins :

Selon l'éclairage d'Annick Opinel, historienne et philosophe des sciences à l'Institut Pasteur, plusieurs facteurs se conjuguent pour alimenter les attitudes anti-vaccination :

- La crainte d'effets indésirables plus ou moins graves, en particulier pour les vaccins multivalents
- La méfiance envers l'industrie pharmaceutique sous-tendue, en France, par des "affaires" comme celle du Mediator® et les polémiques autour du Lévothyrox®
- L'importance du relais par les réseaux sociaux et la défiance envers les scientifiques (65)

## 10.3 La sécurité des vaccins contre les HPV :

En France, une étude a été menée conjointement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Assurance Maladie afin de déterminer si le vaccin était à l'origine de maladies auto-immunes. L'étude a analysé une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, montrant que la vaccination contre les infections à HPV par Gardasil® ou Cervarix® n'entraînait pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, confirmant ainsi les données déjà publiées. Cette étude a cependant montré qu'une augmentation du risque de Syndrome de Guillain-Barré (SGB) après vaccination contre les infections à HPV apparaît probable. Ce syndrome était déjà identifié dans l'AMM, du produit. De surcroît, les conséquences de la vaccination sont limitées (1 à 2 cas pour 100000 filles vaccinées). Compte tenu de la rareté de la maladie, les deux institutions estiment que les résultats de cette étude ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque des vaccins concernés (31).

Un revue systématique publiée en 2018 par Arbyn et al, analyse des essais cliniques randomisés et s'intéresse à l'innocuité chez les femmes vaccinées contre le HPV par rapport au placebo. Leurs conclusions sont qu'ils n'ont pas trouvé de risque accru d'effets indésirables graves. Bien que le nombre de décès soit dans l'ensemble faible, il y avait plus de décès chez les femmes de plus de 25 ans qui avaient reçu le vaccin. Les décès rapportés dans les études ont été considérés comme n'étant pas liés au vaccin. Un risque accru de grossesse arrêtée après la vaccination anti-HPV ne peut

être exclu, même si le risque de fausse couche et le risque de grossesse arrêtée sont comparables entre les différents bras des essais. Un suivi à long terme est nécessaire pour surveiller l'impact de la vaccination contre le HPV dans la prévention du cancer du col de l'utérus sur la survenue d'effets néfastes rares et sur les issues des grossesses.(66)

Il faut se souvenir qu'il est inévitable que des événements indésirables surviennent dans les suites d'une vaccination, mais en épidémiologie, séquence n'est pas conséquence et chronologie n'est pas causalité.

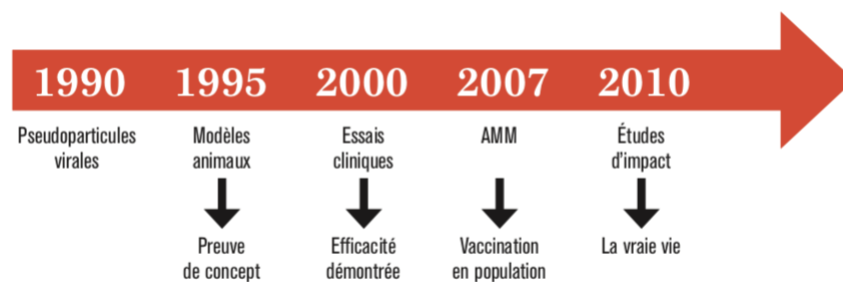
L'analyse de la littérature montre que les effets indésirables graves allégués des vaccins contre les HPV ne sont pas validés scientifiquement. Cependant, leur médiatisation a eu un impact négatif sur les couvertures vaccinales dans certains pays comme la France, le Danemark et le Japon.

# **CHAPITRE III : INTERET DE LA VACCINATION PROPHYLACTIQUE DANS LE CADRE DES INFECTIONS ORALES :**

## 1 Efficacité et impact :

Lorsqu'elle est effectuée avant le début de la vie sexuelle, la protection conférée par la vaccination contre les virus inclus dans le vaccin est proche de 90%. Lorsque la vaccination est effectuée après le début de la vie sexuelle, la protection est moindre, car le vaccin ne protège pas contre les HPV qui ont déjà contaminé la jeune fille ou jeune femme. (67)

Concernant la vaccination contre les HPV, il n'est plus aujourd'hui concevable de remettre en cause son efficacité. En effet, le développement des vaccins anti HPV a bénéficié d'une démarche scientifique fondée sur les preuves, depuis la recherche fondamentale sur la structure des pseudo particules virales qui servent aujourd'hui d'agents vaccinaux, la démonstration de l'efficacité vaccinale dans des modèles animaux, les premières études d'efficacité chez l'homme suivies des grands essais cliniques, jusqu'au suivi de l'impact de cette vaccination en population (44)



**Figure 42 :** Le développement des vaccins anti HPV une démarche scientifique fondée sur les preuves (44)

Depuis l'obtention des autorisations de mise sur le marché, en 2007, des études d'impact ont été réalisées pour mesurer l'efficacité des vaccins contre HPV dans la vie réelle. Il existe deux types d'études : le premier consiste à mesurer et à comparer une cible (infection par un papillomavirus, prévalence de lésions...) dans une population identifiée comme « vaccinée » (sans pour autant savoir si le schéma vaccinal est complet ou non) et dans une population « non vaccinée » et le second consiste à mesurer la cible avant et après vaccination, c'est à dire dans une population n'ayant jamais été exposée à la vaccination et dans une population appariée ayant été exposée à la vaccination. Dans ce contexte, les efficacités vaccinales sont nécessairement inférieures à celles calculées dans les essais cliniques en per protocole. (44) Puisque les papillomavirus sont aussi responsables de lésions précancéreuses et de cancers touchant d'autres localisations que celle du cancer du col de l'utérus, des bénéfices additionnels de la vaccination sont attendus. (44)

## 1.1 Le cas du cancer du col de l'utérus :

Le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent sont indiqués contre les verrues anogénitales, les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus qui sont liés aux types de papillomavirus ciblés par le vaccin. Le vaccin bivalent ne cible pas les types 6 et 11 et n'est donc pas indiqué pour la prévention des verrues anogénitales. Concernant les données d'efficacité, à ce jour, aucun essai clinique ne fournit de preuves directes de l'efficacité contre les cancers car les données de suivi sont insuffisantes. Ces preuves sont donc obtenues de façon indirecte pour la prévention des lésions précancéreuses et ont permis d'anticiper l'efficacité contre les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus. (27)

Une méta-analyse, publiée dans Cochrane Library, en 2018 par Arbyn et al, s'est intéressée à l'efficacité de la vaccination prophylactique contre les HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus et ses précurseurs chez les adolescentes et les femmes. (66)

Leurs conclusions sont qu'il existe des preuves d'une valeur probante élevée que les vaccins anti-HPV protègent contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les adolescentes et les jeunes femmes de 15 à 26 ans. L'effet est plus élevé pour les lésions associées aux HPV16/18 que pour les lésions considérées indépendamment du type de HPV. L'effet est plus important chez les femmes qui avaient des résultats négatifs au test ADN pour les HPV à haut risque ou les HPV16/18 lors du recrutement que chez les femmes non sélectionnées pour leur statut HPV. Il existe des preuves probantes d'une valeur moyenne que les vaccins anti-HPV réduisent les CIN2+ chez les femmes plus âgées qui ne sont pas porteuses des HPV16/18, mais pas lorsqu'elles ne sont pas sélectionnées par leur statut HPV. (66)

Une infection par un HPV est nécessaire, même si elle n'est pas suffisante, au développement du cancer du col de l'utérus. Ainsi, la mise en place d'une prévention primaire par la vaccination contre les HPV et secondaire par le dépistage virologique permet d'envisager l'éradication de ce cancer. (44)

## 1.2 La sphère oro-faciale :

La question clé actuelle est de savoir si les vaccins anti-HPV préviennent également les infections à HPV dans la région de la tête et du cou.

Une étude a récemment mis en évidence que la vaccination contre le HPV induit des anticorps spécifiques du HPV dans la salive y compris des anticorps neutralisants. Les anticorps anti-HPV pouvant être détectés dans la salive seront très probablement efficaces dans la prévention des maladies de la tête et du cou induites par le HPV. (6)

Les vaccins prophylactiques doivent être pris avant toute infection par le HPV avec le génotype présent dans le vaccin. Ainsi, la question clé est le moment de la vaccination, les infections à HPV et les manifestations buccales car, comme expliqué précédemment, certaines infections à HPV par voie orale sont contractées au cours de la petite enfance. (6)

Théoriquement, il n'y a aucune raison pour que ces vaccins n'agissent pas contre ces mêmes virus dans différentes localisations, telles que la cavité buccale, le pharynx ou le larynx. Prouver que le vaccin prévient également le cancer de l'oropharynx représenterait non seulement un repère dans la prévention de ces maladies, mais constituerait également le maillon manquant de la chaîne de preuves avec la preuve ultime de l'étiologie virale de ces tumeurs induite par le HPV.

Les recommandations et la politique de vaccination existante se sont avérées être efficaces dans la prévention des HPV ainsi que des cancers du col utérin. Cependant, les vaccins contre le HPV ne sont actuellement pas recommandés pour prévenir le cancer de la sphère orale, bien qu'ils se soient révélés très efficaces contre les souches de HPV les plus courantes dans l'oropharynx. Cette dernière partie se consacre à présenter les connaissances basées sur la preuve par l'analyse de la littérature et des études menées jusqu'à ce jour s'intéressant à l'efficacité des vaccins actuellement commercialisés contre les HPV dans la prévention des lésions de la sphère orale dues à HPV. Ces dernières sont classées chronologiquement en fonction de leur date de publication :



## **2 Étude 1 : Cervical, anal and oral HPV in a adolescent inner city health clinic providing free vaccination menée par Schlech and al. en 2012 (68)**

### 2.1 Contexte :

Les essais publiés sur le vaccin contre le HPV indiquent que l'efficacité est plus forte pour les patients n'ayant jamais rencontré les souches d'HPV contenues dans le vaccin. Cependant, lors des études précédentes, peu de jeunes femmes à haut risque ont été suivies et le HPV au niveau utérin a été la mesure prédominante. (68)

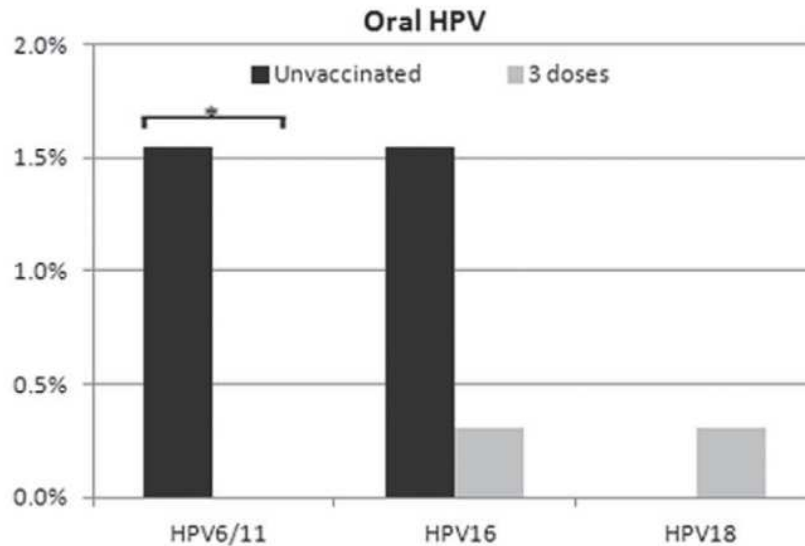
### 2.2 Méthode :

Lors de l'étude, il a été collecté des tampons cervicaux et anaux, ainsi que des échantillons de rinçage buccal de 645 jeunes femmes sexuellement actives du centre-ville de New York fréquentant une grande clinique de santé pour adolescents qui propose des soins et la vaccination contre le HPV gratuitement. Les échantillons ont été testés pour l'ADN du HPV en utilisant un système MY09 / MY11-PCR. La prévalence spécifique du type de HPV à chaque site anatomique a été comparée pour les individus par dose de vaccination reçue en utilisant de façon généralisée des modèles logistiques d'estimation par équation de régression. Le vaccin analysé dans cette étude est le Gardasil® quadrivalent. (68)

### 2.3 Résultats :

La majorité des sujets ont déclaré être d'origine non caucasienne (92%) et/ou hispanique (61%). L'âge médian était de 18 ans (extrêmes : 14-20). Tous avaient pratiqué des relations sexuelles vaginales, un tiers (33%) des relations sexuelles anales et la plupart (77%) avaient également eu des relations sexuelles orales. Au moment de l'inscription, 21% n'avaient pas reçu le vaccin et 51% avaient reçu trois doses. Lors de l'inscription, la prévalence des infections à HPV a été détectée dans 54% des échantillons cervicaux, 42% des échantillons anaux et 20% des échantillons oraux, avec des souches vaccinales présents dans 7%, 6% et 1% des échantillons, respectivement.

Pour le site oral, seule la diminution des HPV 6 et 11 a significativement diminué contrairement à celle des HPV 16 et 18 qui a diminué mais pas de manière significative dans cette étude :



**Figure 43** : Graphique représentant la prévalence des différentes souches d’HPV en fonction du statut vaccinal : Les types de HPV montrant des différences significatives (selon le test exact de Fisher  $p, 0,1$ ) sont indiqués par des crochets. (68)

#### 2.4 Conclusion :

La prévalence du HPV est extrêmement élevée chez les adolescentes du centre-ville de New-York. L'administration du vaccin contre le HPV a réduit le risque de HPV cervical, cependant, un suivi continu est nécessaire pour évaluer la protection contre le HPV dans tous les sites chez les jeunes femmes fortement exposées.

### 3 Étude 2 : Reduced prevalence of oral HPV, 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica menée par Herrero and al. en 2013 : (69)

#### 3.1 Contexte :

Cette étude a été réalisée en 2013 au Costa Rica par Herrero and Al. Il s’agit d’un essai clinique effectué au Costa Rica sur une cohorte de plus de 7000 femmes. L'infection par le HPV en particulier le type 16, provoque des cancers oropharyngés, dont l'incidence est en augmentation, principalement dans les pays développés. Cette étude sous forme d’un essai randomisé en double aveugle a été menée pour enquêter sur l'efficacité vaccinale du vaccin bivalent HPV 16/18 contre les infections et les lésions cervicales. L'efficacité vaccinale a été estimée contre les infections HPV orales courantes 4 ans après la vaccination.

### 3.2 Méthode :

Un total de 7 466 femmes âgées de 18 à 25 ans ont été randomisées (1:1) pour recevoir le vaccin HPV16/18 ou comme contrôle le vaccin contre l'hépatite A. Lors de la dernière visite de l'étude, en aveugle, à T=4 ans, 5 840 participantes ont fourni des échantillons oraux pour évaluer l'efficacité vaccinale contre les infections buccales. Le but étant d'évaluer la prévalence des infections orales par HPV détectées par PCR, chez les femmes vaccinées et qui présentent des lésions cervicales et orales dues à HPV. L'efficacité du vaccin contre les lésions orales est comparée à celle contre l'infection cervicale HPV16/18.

### 3.3 Résultats :

La prévalence orale du HPV muqueux identifiable était relativement faible (1 à 7%). Environ quatre ans après la vaccination, il y avait 15 infections à HPV16/18 répandues dans le groupe témoin et une dans le groupe vaccinal, pour une efficacité vaccinale estimée de 93-3% (IC à 95% = 63% à 100%). L'efficacité correspondante contre l'infection cervicale HPV16/18 pour la même cohorte lors de la même visite était de 72-0% (IC 95% = 63% à 79%) (p versus VE orale = 0-04). Il n'y avait pas de protection statistiquement significative contre les autres infections orales à HPV, bien que la puissance soit considérée comme limitée pour ces analyses.

### 3.4 Conclusion :

La prévalence du HPV quatre ans après la vaccination avec le vaccin HPV16/18 était beaucoup plus faible chez les femmes vaccinées que dans le groupe contrôle, ce qui suggère que le vaccin offre une forte protection contre l'infection orale HPV16/18, avec des implications potentiellement importantes pour la prévention du cancer de l'oropharynx associé au HPV de plus en plus courant. Ces résultats suggèrent que l'administration du vaccin contre le HPV protégera contre l'infection buccale par les types de HPV responsables de la grande majorité des cancers oropharyngés liés au HPV et ouvrira la possibilité d'une prévention primaire de ces tumeurs malignes de plus en plus courantes.

#### **4 Étude 3 : Oral HPV prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up study 2013–2014 after gradual introduction of public HPV vaccination menée par Grün et al. en 2015 : (70)**

##### 4.1 Contexte :

Entre 2009 et 2011, il a été noté que la prévalence orale et cervicale du HPV était élevée par rapport aux normes internationales, chez les jeunes âgés de 15 à 23 ans fréquentant une clinique accueillant des patients jeunes à Stockholm, 9,3% et 74%, respectivement. Entre 2007 et 2012 se déroule l'introduction progressive de la vaccination publique contre le HPV. Entre 2013 et 2014, 73% des femmes ont été vaccinées contre le HPV, mais pas nécessairement avant le début de leur activité sexuelle, la prévalence orale du HPV est tombée à 1,4% contre 9,3% en 2009-2011 (p 0.00001).

##### 4.2 Méthode :

###### 4.2.1 L'étude et ses participants :

L'étude a été réalisée en 2013-2014 avec la permission du Comité régional d'éthique de Stockholm. Il a impliqué 211 femmes et 87 hommes (âgés de 15 à 23 ans) adressé par le service de contrôle des naissances et des maladies sexuellement transmissibles dans une clinique pour jeunes à Stockholm. Les données sur la vaccination contre le HPV, mais sans prendre en compte le début de l'activité sexuelle, ont été incluses. La prévalence du HPV chez les femmes vaccinées et non vaccinées contre le HPV ont été comparés dans cette étude et également comparée aux données de 2009-2011 sur la prévalence orale du HPV provenant de la même clinique pour jeunes.

###### 4.2.2 Collecte des échantillons, extraction de l'ADN et analyse du HPV :

Des échantillons oraux et cervicaux ont été collectés, et l'ADN a été extrait et analysé pour 24 types de HPV comme précédemment, ainsi que pour HPV 30, 67, 69, avec des preuves limitées ou insuffisantes pour être des types à haut risque.

#### 4.2.3 Analyses statistiques :

Une analyse statistique a été réalisée en utilisant des niveaux de confiance à 95% générés pour les pourcentages de types de HPV en utilisant le test exact de Fisher pour toutes les catégories de données et le test t de Welsh à deux échantillons. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version R 2.15.3 (2013-03-01).

#### 4.3 Résultats :

##### 4.3.1 Taux de participation :

Un total de 287 échantillons oraux de 87 hommes et 200 femmes ont été analysés.

##### 4.3.2 Présence de HPV dans les échantillons oraux collectés :

La prévalence orale du HPV était de 1,4% (4/287) au total, chez les jeunes vaccinés et non vaccinés, avec 0% (0/47) chez les hommes et 2% (4/200) chez les femmes, indépendamment qu'ils aient été vaccinés (2,1%, 3/146) ou non (1,9%, 1/54). Le HPV16, 51, 52 ou 59, respectivement, a été trouvé dans un échantillon de quatre femmes, toutes atteintes d'une infection cervicale au HPV, dont une seule (avec HPV51) n'avait pas été vaccinée contre le HPV. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la prévalence orale du HPV entre les femmes vaccinées contre le HPV et les femmes non vaccinées ou entre les femmes et les hommes (données non présentées). Cependant, la prévalence du HPV par voie orale a considérablement diminué, avec 1,4% au total en 2013-2014 et 9,3% chez les individus non vaccinés en 2009-2011 ( $p < 0,00001$ ), ou en incluant tous les jeunes (vaccinés et non vaccinés) dans les deux études, respectivement 1,4% et 8,7% ( $p < 0,00001$ ). De plus, la prévalence de HPV16 par voie orale, y compris chez les femmes vaccinées et non vaccinées, est passée de 3,5% en 2009-2011 à 0,5% dans la présente étude ( $p < 0,022$ ).

#### 4.4 Conclusion :

Il a été constaté des changements substantiels par rapport aux rapports précédents menés dans la même clinique, avec une diminution de la prévalence du HPV par voie orale et cervicale. Plus précisément, la prévalence orale du HPV était maintenant relativement similaire à celle rapportée précédemment par d'autres personnes dans d'autres lieux géographiques notamment ailleurs en Suède. Dans cette étude, la plupart (64%) des femmes (âge médian de 18 ans) ont également été vaccinées contre le HPV, mais principalement après le début de leur activité sexuelle. La prévalence orale était de 0,5% chez les hommes et de 3,5% chez les femmes, contre 0% et 2%, respectivement, dans la présente étude, mais la tendance à une prévalence plus faible du HPV chez les hommes par rapport aux femmes n'était pas significative dans cette cohorte non plus. En outre, la vaccination contre le HPV a été introduite progressivement au cours de la période 2007-2012, ce qui a entraîné une augmentation du nombre de femmes vaccinées et de ce fait une immunité de groupe, ce qui a compliqué l'analyse. La force de l'étude était que la prévalence du HPV était suivie chez les jeunes sexuellement actifs dans une clinique pour jeunes présentant maintenant une prévalence du HPV par voie orale et un statut vaccinal similaires aux jeunes du secondaire d'un âge similaire. En conclusion, la prévalence orale du HPV avait diminué à 1,4% en 2013-2014 contre 9,3% en 2009-2011 chez les jeunes dans cette clinique de Stockholm, en Suède, après l'introduction progressive de la vaccination contre le HPV. De plus, la prévalence orale du HPV16 chez les femmes a également été réduite. Cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau de la prévalence orale du HPV entre les femmes vaccinées contre le HPV et les femmes non vaccinées.

## 5 Étude 4 : Quadrivalent HPV vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity : results from the Mid-Adult Male Vaccine Trial menée par Pinto and al. en 2016 : (71)

### 5.1 Contexte :

Les HPV de type HPV-16 et HPV-18 sont à l'origine d'une grande proportion de cancers oropharyngés, dont l'incidence augmente chez les hommes, et l'efficacité du vaccin contre les infections orales à HPV chez l'homme n'a pas été évaluée auparavant.

### 5.2 Méthodes :

Les sérums et la salive recueillis dans les bains de bouche et les éponges Merocel au jour 1 et au mois 7 ont été obtenus auprès de 150 hommes âgés de 27 à 45 ans de Tampa, en Floride, et de Cuernavaca, au Mexique, qui ont reçu le Gardasil® le jour 1 et les mois 2 et 6. Les échantillons ont été testés en analysant les niveaux d'immunoglobulines G (IgG) anti – HPV-16 et anti-HPV-18 par un test d'immuno-enzymologie lié à des particules de type virus L1.

### 5.3 Résultats :

Tous les participants ont développé des anticorps sériques anti-HPV-16 et anti-HPV-18 détectables, et la plupart avaient des anticorps détectables dans les deux types d'échantillons oraux lors du 7<sup>ème</sup> mois (HPV-16 a été détecté dans 93,2% des échantillons de rinçage oral et 95,7% des éponges, le HPV-18 a été détecté dans 72,1% et 65,5%, respectivement). Les concentrations d'anticorps dans la salive étaient environ 3 log inférieures à celles du sérum. Les niveaux d'anticorps spécifiques au HPV-16 et au HPV-18, normalisés aux niveaux d'IgG totaux, dans les deux types d'échantillons oraux au 7<sup>ème</sup> mois étaient significativement corrélés aux niveaux sériques : pour le HPV-16,  $\rho$  était de 0,90 pour les échantillons de rince-bouche et de 0,92 pour les éponges et pour HPV-18,  $\rho$  était de 0,89 et 0,86, respectivement.

### 5.4 Conclusion :

Il s'agit de la première étude démontrant que la vaccination des hommes avec Gardasil induit des niveaux d'anticorps contre le HPV dans la cavité buccale en corrélation avec les niveaux en circulation.

## 6 Étude 5 : Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old) menée par Hirth and al. en 2017 (72) :

### 6.1 Contexte :

Bien qu'il existe des preuves que la vaccination contre le HPV peut protéger contre l'infection par le HPV par voie orale, aucune recherche actuelle n'a démontré cela dans la population générale.

### 6.2 Méthodes :

Utilisation des données transversales issues de l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) entre 2009 et 2014 aux États-Unis. Les participants de 18 à 30 ans qui ont indiqué s'ils avaient reçu le vaccin contre le HPV et fourni un échantillon oral adéquat ont été inclus (N = 3040). Les types de HPV par voie orale ont été regroupés par type de vaccin (types 6, 11, 16, 18) et par risque (risque élevé ou faible). Les analyses du  $\chi^2$  ont comparé la prévalence orale du HPV par statut vaccinal.

L'échantillon oral consistait en un gargarisme oral de 30 secondes et un rinçage avec scope ou une solution saline. Les échantillons ont été examinés pour déterminer s'ils étaient suffisants pour les analyses et 37 types d'ADN HPV ont été évalués.

Les hommes soi-disant vaccinés avant la recommandation de vaccination pour les sujets masculins ont été exclus pour éviter les biais.

Pour cette enquête, les types de HPV ont été examinés individuellement, ainsi que regroupés selon le risque.

### 6.3 Résultats :

Les adultes vaccinés avaient une prévalence plus faible de HPV oral ciblés par le vaccin (types 6, 11, 16, 18) par rapport aux adultes non vaccinés. La prévalence du HPV oral à haut risque non ciblé par la vaccination était similaire entre les participants vaccinés et non vaccinés contre le HPV, effectivement seuls les types d'HPV ciblés par le vaccin varient en fonction du statut vaccinal, tandis que les autres types non ciblés par le vaccin ne présentent pas de différence significative. Les résultats soutiennent que la vaccination a joué un rôle dans les différences observées.



**Table 1**  
Oral HPV Prevalence among 18–30 year olds by HPV vaccination status, NHANES 2009–2014 (N = 3040).

	Vaccinated (n = 668)			Unvaccinated (n = 2372)			p-value
	Freq. <sup>a</sup>	Prevalence (w%) <sup>a</sup>	95%CI <sup>a</sup>	Freq. <sup>a</sup>	Prevalence (w%) <sup>a</sup>	95% CI <sup>a</sup>	
Any High-risk	20	1.99	1.25–3.16	83	3.52	2.49–4.96	<b>0.04</b>
HPV16	1	0.09 <sup>b</sup>	0.01–0.69	18	0.84 <sup>b</sup>	0.45–1.55	<b>0.01</b>
HPV18	1	0.07 <sup>b</sup>	0.01–0.50	6	0.29 <sup>b</sup>	0.11–0.75	0.15
HPV26	0	0	NA	1	0.03 <sup>b</sup>	0.004–0.23	NA
HPV31	0	0	NA	1	0.02 <sup>b</sup>	0.003–0.17	NA
HPV33	0	0	NA	0	0	NA	NA
HPV35	1	0.04 <sup>b</sup>	0.01–0.30	4	0.21 <sup>b</sup>	0.05–0.83	0.27
HPV39	3	0.30 <sup>b</sup>	0.05–1.60	5	0.25 <sup>b</sup>	0.08–0.79	0.88
HPV45	2	0.13 <sup>b</sup>	0.03–0.58	3	0.21 <sup>b</sup>	0.06–0.72	0.62
HPV51	0	0	NA	12	0.57 <sup>b</sup>	0.24–1.34	NA
HPV52	1	0.13 <sup>b</sup>	0.02–0.96	3	0.19 <sup>b</sup>	0.04–1.00	0.76
HPV53	1	0.05 <sup>b</sup>	0.01–0.40	8	0.18 <sup>b</sup>	0.09–0.37	0.15
HPV56	1	0.11 <sup>b</sup>	0.01–0.83	6	0.27 <sup>b</sup>	0.11–0.71	0.35
HPV58	1	0.10 <sup>b</sup>	0.01–0.71	3	0.10 <sup>b</sup>	0.03–0.31	0.97
HPV59	6	0.79 <sup>b</sup>	0.37–1.66	12	0.40 <sup>b</sup>	0.22–0.75	0.23
HPV66	3	0.21 <sup>b</sup>	0.06–0.75	10	0.35 <sup>b</sup>	0.18–0.69	0.43
HPV68	1	0.08 <sup>b</sup>	0.01–0.63	2	0.04 <sup>b</sup>	0.01–0.17	0.60
HPV73	1	0.13 <sup>b</sup>	0.02–0.99	3	0.16 <sup>b</sup>	0.04–0.57	0.88
HPV82	0	0	NA	1	0.08 <sup>b</sup>	0.01–0.59	NA
Low-risk types	20	2.65	1.52–4.58	72	2.82	2.16–3.67	0.84
HPV06	0	0	NA	8	0.39 <sup>b</sup>	0.15–1.01	NA
HPV11	0	0	NA	1	0.04 <sup>b</sup>	0.01–0.32	NA
HPV40	0	0	NA	0	0	NA	NA
HPV42	0	0	NA	5	0.23 <sup>b</sup>	0.08–0.63	NA
HPV54	1	0.27 <sup>b</sup>	0.04–1.92	0	0	NA	NA
HPV55	5	0.51 <sup>b</sup>	0.19–1.31	18	0.67	0.39–1.13	0.50
HPV61	1	0.05 <sup>b</sup>	0.01–0.36	6	0.20 <sup>b</sup>	0.07–0.56	0.20
HPV62	1	0.10 <sup>b</sup>	0.01–0.71	8	0.22 <sup>b</sup>	0.11–0.44	0.33
HPV67	0	0	NA	2	0.06 <sup>b</sup>	0.01–0.25	NA
HPV69	1	0.06 <sup>b</sup>	0.01–0.49	2	0.04 <sup>b</sup>	0.01–0.20	0.72
HPV70	0	0	NA	0	0	NA	NA
HPV71	0	0	NA	0	0	NA	NA
HPV72	2	0.16 <sup>b</sup>	0.04–0.68	4	0.13 <sup>b</sup>	0.05–0.37	0.83
HPV81	0	0	NA	4	0.21 <sup>b</sup>	0.07–0.65	NA
HPV83	0	0	NA	2	0.14 <sup>b</sup>	0.03–0.80	NA
HPV84	8	1.37 <sup>b</sup>	0.53–3.52	9	0.36 <sup>b</sup>	0.16–0.80	0.15
HPV89	2	0.20 <sup>b</sup>	0.04–0.96	7	0.24 <sup>b</sup>	0.10–0.55	0.83
Any type of HPV	38	4.47	3.34–6.00	140	5.88	4.48–7.68	0.18
HPV16/18	2	0.16 <sup>b</sup>	0.04–0.68	23	1.03	0.60–1.77	<b>0.006</b>
HPV06/11	0	0	NA	9	0.44 <sup>b</sup>	0.18–1.04	NA
4 valent vaccine-type HPV (6,11,16,18)	2	0.16 <sup>b</sup>	0.04–0.68	32	1.47	0.93–2.32	<b>&lt;0.001</b>
Nonvaccine type HPV	36	4.31	3.12–5.94	117	4.76	3.53–6.41	0.64
Nonvaccine low-risk	20	2.65	1.52–4.58	64	2.43	1.75–3.35	0.78
Nonvaccine high-risk	18	1.83	1.14–2.93	65	2.70	1.88–3.88	0.16
9 valent vaccine-type HPV (6,11,16,18,31, 33, 45, 52, 58)	6	0.52 <sup>b</sup>	0.22–1.21	40	1.80	1.15–2.81	<b>0.001</b>

HPV type 64 and subtype 1S39 HPV-82 were not detected in these samples.

w% = weighted percent, Freq. = frequency.

Bolded p-values indicate a significance of  $p < 0.05$ .

<sup>a</sup> All data were weighted, and %s and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using the weighted data. Percentages may not add up to 100% due to weighting.

<sup>b</sup> Estimates with a relative standard error (RSE) of  $>30\%$ .

**Figure 44** : Tableau récapitulatif de la prévalence des HPV oraux sur les jeunes de 18 à 30 ans en fonction du statut vaccinal (72)

#### 6.4 Conclusion :

La vaccination contre le HPV semble offrir une protection contre l'infection par le HPV par voie orale chez les hommes et les femmes dans la population générale. La vaccination pourrait jouer un rôle dans la réduction des différences entre les sexes dans la prévalence du HPV ciblés par le vaccin mais cela doit être confirmé par d'autres études. D'avantage de recherches utilisant de plus grands échantillons sont nécessaires pour confirmer les effets protecteurs du vaccin contre le HPV contre les infections buccales ciblées par le vaccin. (72)

## **7 Étude 6 : Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States menée par Chaturvedi et al. en 2018 (73) :**

### **7.1 Contexte :**

Aux États-Unis, l'incidence des cancers de l'oropharynx dus aux HPV a augmenté rapidement au cours des dernières décennies chez les hommes. Cette étude s'intéresse à l'effet, à l'échelle de la population américaine, de la vaccination prophylactique contre le HPV sur le fardeau de l'infection par le HPV par voie orale, principale cause des cancers oropharyngés positifs pour le HPV.

### **7.2 Méthode :**

Une étude transversale, menée en 2018 aux États-Unis par, dans le cadre du « National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014 » a été menée sur un groupe de 2627 individus représentatifs de la population Américaine. En fonction du statut vaccinal auto déclaré des individus (1 dose du vaccin minimum) l'étude s'est intéressée à l'infection par HPV 16,18 6 et 11 par voie orale. Les analyses tenaient compte d'un plan d'échantillonnage complexe et ont été ajustées en fonction de l'âge, du sexe et de la race. La signification statistique a été évaluée à l'aide d'un test de quasi-score.

### **7.3 Résultats :**

Entre 2011 et 2014, 18,3% de la population américaine de 18 à 33 ans a déclaré avoir reçu au moins une dose du vaccin contre le HPV avant l'âge de 26 ans (29,2% chez les femmes et 6,9% chez les hommes ;  $P, .001$ ). La prévalence des infections buccales à HPV16 / 18/6/11 a été significativement réduite chez les individus vaccinés versus non vaccinés (0,11% contre 1,61%;  $P_{adj} = 0,008$ ), ce qui correspond à environ 88,2% (IC à 95%, 5,7% à 98,5%) de réduction de la prévalence après ajustement du modèle pour l'âge, le sexe et la race. Notamment, la prévalence des infections orales à HPV16/18/6/11 a été significativement réduite chez les hommes vaccinés par rapport aux hommes non vaccinés (0,0% contre 2,13%;  $P_{adj} = 0,007$ ). Compte tenu de l'adoption du vaccin, l'effet à l'échelle de la population de la vaccination contre le HPV sur le fardeau des infections orales à HPV16/18/6/11 était de 17,0% dans l'ensemble, 25,0% chez les femmes et 6,9% chez les hommes.

#### 7.4 Conclusion :

La vaccination contre le HPV a été associée à une réduction de la prévalence du HPV par voie orale chez les jeunes adultes américains. Cependant, en raison de la faible prévalence d'utilisation du vaccin, l'effet au niveau de la population a été globalement modeste et particulièrement faible chez les hommes.

### **8 Synthèse sur l'efficacité de la vaccination au niveau de la sphère oro-faciale :**

Ainsi, peu de données sont disponibles dans la littérature pour estimer l'efficacité de la vaccination contre les HPV sur l'apparition des lésions ou des cancers des voies aérodigestives supérieures de façon générale.

La population des vaccinés concerne, à travers le monde, en très grande majorité des jeunes filles ou des femmes et peu de garçons, (44) cela ne permet donc pas une analyse de l'efficacité dans la population générale.

Certains pays comme les États-Unis, le Canada, l'Australie ou, plus proches, la Belgique, le Portugal, la Norvège ou l'Angleterre par exemple ont décidé depuis parfois plusieurs années de proposer la vaccination prophylactique anti-papillomavirus à tous les adolescents dans le but de prévenir a priori l'apparition de tous les cancers viro-induits. De façon générale, les essais de vaccination à visée de protection des cancers gynécologiques ont appliqué comme critères de jugement principal l'apparition de lésions précancéreuses, mais en pathologie des voies aérodigestives supérieures ce critère ne peut pas être utilisé. (44)

En effet, à la différence des cancers anogénitaux, aucune lésion précancéreuse n'a été identifiée au niveau de la sphère ORL. Cette absence de précurseur explique la difficulté pratique pour réaliser une étude clinique évaluant l'efficacité des vaccins anti-HPV sur les cancers de l'oropharynx induits par les papillomavirus. Ainsi, aucune étude interventionnelle n'a suffisamment de recul à ce jour pour confirmer l'efficacité d'un vaccin anti-HPV contre les cancers de l'oropharynx. (44)

Cela est d'autant plus difficile que le délai entre l'infection oncogénique et la survenue d'un cancer lié à HPV au sein des voies aérodigestives supérieures est de 10 à 15

ans. (44) La première AMM datant de 2007 des études devraient pouvoir être menées dans les années à venir.

Enfin il est difficile de définir avec certitude la signification d'une infection HPV orale persistante dans le processus de carcinogenèse. (44)

Aucun vaccin n'est indiqué à ce jour contre les cancers du pénis et de la sphère ORL et contre les papillomatoses respiratoires récurrentes.

Aucun essai clinique n'a suffisamment de recul pour évaluer l'efficacité du vaccin contre les cancers de la sphère ORL. Si l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers de la sphère ORL reste à démontrer, les premières données issues des études interventionnelles disponibles sont en faveur d'un effet positif du vaccin notamment contre le portage au niveau de la sphère ORL. L'impact de la vaccination observé sur la prévalence des virus HPV dans les prélèvements oraux, sans constituer des preuves, sont en faveur d'une possible efficacité du vaccin dans la prévention des infections liées aux HPV au niveau de la sphère ORL. (27)

Néanmoins, une revue de littérature de Wierzbicka et al. présente, en 2014, les premières données cliniques au niveau de l'oropharynx. Sans apporter de preuves d'efficacité contre le cancer de l'oropharynx, ces données suggèrent une efficacité de la vaccination anti-HPV contre les infections HPV au niveau de la sphère ORL. (74)

Ainsi, une des premières preuves de concept a été démontrée, en 1995, en utilisant un modèle canin pour développer un vaccin systémique qui protège complètement contre les papillomes muqueux buccaux induits expérimentalement. Des chiens passivement immunisés grâce aux immunoglobulines G sériques purifiées provenant de chiens vaccinés étaient complètement protégés du papillomavirus oral canin. (75)

En 2012, Schlech and al démontrent une diminution significative des HPV 6 et 11 dans des échantillons de rinçage buccal de jeunes femmes du centre-ville de New York après administration du vaccin quadrivalent. (68)

Par ailleurs, dans une étude interventionnelle conduite au Costa Rica par Herrero et al. en 2013, une efficacité de 93% contre les infections orales par les HPV 16 et 18 a

été observée parmi les sujets vaccinés avec le vaccin bivalent par rapport à des sujets non vaccinés. (69)

En 2015, dans une étude menée par Grün and al. en Suède la prévalence orale du HPV avait diminué à 1,4% en 2013-2014 contre 9,3% en 2009-2011 chez les jeunes dans cette clinique de Stockholm, après l'introduction progressive de la vaccination contre le HPV. De plus, la prévalence orale du HPV16 chez les femmes a également été réduite. Cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau de la prévalence orale du HPV entre les femmes vaccinées contre le HPV et les femmes non vaccinées. (70)

En outre, en 2016, Pinto et al. démontrent que des anticorps anti-HPV 16 et 18 ont été détectés dans la muqueuse orale d'individus vaccinés avec un taux de corrélation aux taux sériques d'anticorps supérieur à 80%. (71)

En 2017, dans une étude menée par Hirth et al. on remarque que la vaccination semble offrir une protection contre l'infection par le HPV par voie orale chez les hommes et les femmes de la population générale. (72)

Dans une des études les plus récente, Chaturvedi et al. en 2018 ont mis en évidence que la vaccination contre le HPV a été associée à une réduction de la prévalence du HPV par voie orale chez les jeunes adultes américains. (73)

Enfin, dans un essai clinique publié en novembre 2018 dans le 67ème volume du *Clinical Infectious Diseases* et mené sur des hommes au Brésil aux États-Unis sur le vaccin quadrivalent, une efficacité de 88% [2%-98%] contre les infections orales persistantes avec 1 cas dans le groupe des individus vaccinés contre 8 cas dans le groupe des sujets non vaccinés, et de 32% contre les infections orales persistantes de plus de 6 mois a pu être démontrée. (76)

Si à l'heure actuelle, aucun essai clinique n'a suffisamment de recul pour évaluer l'efficacité du vaccin contre les cancers de la sphère ORL, les premières données issues des études interventionnelles sans apporter de preuves d'efficacité sont en faveur d'une efficacité probable du vaccin dans la prévention des infections HPV au niveau de la sphère ORL. Tous les résultats présentés dans les études actuelles devront être confirmés par des études futures.

## **CONCLUSION :**

Les HPV sont de très anciens virus complexes répandus dans la population générale. Les infections orales induites par les HPV sont le plus souvent inapparentes et disparaissent spontanément, mais dans certains cas, l'infection persiste et peut engendrer des pathologies orales bénignes ou plus graves dont certains cancers.

En France, le premier vaccin adjuvé contre les HPV, disponible depuis 2007, le GARDASIL<sup>®</sup>, se partage le marché avec un autre vaccin, le CERVARIX<sup>®</sup> disponible depuis 2008. Ils sont progressivement remplacés à compter de 2018 par le GARDASIL 9<sup>®</sup>, un vaccin adjuvé contenant 9 génotypes. Malgré cela la couverture vaccinale était seulement de 29% en 2018, très inférieure à l'objectif de 60% qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019.

Depuis décembre 2019, la HAS recommande l'élargissement de la vaccination à tous les garçons, cette mesure devrait permettre d'augmenter la couverture vaccinale. D'un point de vue éthique, la vaccination des garçons est un élément qui contribue à réduire les inégalités hommes-femmes en matière de prévention en santé, en permettant aux jeunes garçons de participer à l'immunité de groupe et à la baisse globale de la transmission des papillomavirus.

Par ailleurs, l'OMS reconnaît, du point de vue de la santé publique, l'excellent profil d'innocuité des 3 vaccins qui offrent une immunogénicité et une efficacité réelle dans la prévention du cancer du col de l'utérus.

Les études s'intéressant à l'efficacité de la vaccination dans la prévention des lésions de la sphère orale ne sont pas nombreuses et se heurtent à de nombreux obstacles parmi lesquels la faible prévalence de vaccination dans la population générale, la prépondérance du nombre de femmes vaccinées et la faible prévalence d'hommes qui le sont. Enfin l'absence de lésions précancéreuses dues à HPV dans la sphère orale et le peu de recul sur la vaccination du fait d'une première AMM récente ne permet pas encore l'analyse de l'effet de la vaccination sur l'apparition des lésions malignes de la sphère orale.

Si à l'heure actuelle, aucune étude n'a assez de recul pour évaluer de manière significative l'efficacité du vaccin contre les lésions de la sphère ORL dues à HPV, les

premières données des différents travaux menés jusqu'à présent, sans apporter de preuves d'efficacité sont en faveur d'une efficacité probable du vaccin dans la prévention des infections contre HPV au niveau de la sphère orale et s'accordent sur le fait que ces résultats devront être confirmés dans des études futures.

Du fait de l'élargissement récent dans le monde et en France de la vaccination anti-HPV pour tous les garçons, on devrait voir dans les années à venir une amélioration de la couverture vaccinale et de l'immunité de groupe ce qui facilitera la réalisation des études à venir. L'efficacité supposée de la vaccination contre les cancers ORL est un argument supplémentaire en faveur d'une vaccination non genrée. (77)

Enfin, la première AMM datant de 2007 et le délai entre l'infection oncogénique et la survenue d'un cancer lié à HPV au sein des voies aérodigestives supérieures étant de 10 à 15 ans, (44) des études d'efficacité devraient pouvoir être menées dans les années à venir.

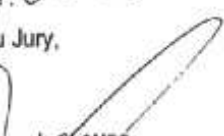
## SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : **LEBOURGEOIS Romane**

Titre de la thèse : **Intérêt de la vaccination prophylactique dans la prévention des infections orales dues aux PapillomaVirus Humains (HPV)**

Directeur de thèse : **Docteur Sophie BAHI-GROSS**

VU  
Strasbourg, le : *8.06.20*  
Le Président du Jury,  
  
**Pr François CLAUSS**  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG,  
G-Rares  
Maladies Rares Orales et Dentaires  
CRMIR Coordonnateur  
Professeur F. CLAUSS

VU  
Strasbourg, le : **11 JUIN 2020**  
Le Doyen de la Faculté  
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,  
  
Professeur C. TADDEI-GROSS



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Martin-Hernan F, Sanchez-Hernandez Jg, Cano J, Campo J, del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2013;e439-44.
2. Santé publique France, Infections à papillomavirus [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus>
3. Mariaggi A-A, Descamps D, Charpentier C. Diversité génétique des papillomavirus humains. *J Anti-Infect*. déc 2017;19(3-4):125-33.
4. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. 2010;13:15.
5. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. mars 2010;38(3):199-204.
6. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci*. oct 2018;126(S1):49-66.
7. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard H-U, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*. 1 août 2018;99(8):989-90.
8. Merckx M, Liesbeth W-VW, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. mai 2013;22(3):277-85.
9. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*. nov 2012;30:F55-70.

10. Human Reference clones – hpvcenter [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur : [https://www.hpvcenter.se/human\\_reference\\_clones](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones)
11. Rautava J, Syrjänen S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head Neck Pathol.* juill 2012;6(S1):3-15.
12. Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains (HPV) [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2007 [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/aspects-virologiques-et-carcinologiques-des-papillomavirus-humains-hpv/>
13. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 24 February - 03 March 2009. Lyon: IARC; 2012. 475 p.
14. Papillomaviridae ~ ViralZone page [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: [https://viralzone.expasy.org/5?outline=all\\_by\\_species](https://viralzone.expasy.org/5?outline=all_by_species)
15. Nguyen NP, Nguyen LM, Thomas S, Hong-Ly B, Chi A, Vos P, et al. Oral sex and oropharyngeal cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 18 juill 2016 [cité 17 oct 2019];95(28).Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956823/>
16. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol.* févr 2010;39(1):166-81.
17. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):429-35.
18. Medical Subject Headings - Home Page [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

19. Zouridis A, Kalampokas T, Panoulis K, Salakos N, Deligeoroglou E. Intrauterine HPV transmission: a systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):35-44.
20. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. juin 2010;118(6-7):494-509.
21. Liu Z, Rashid T, Nyitray AG. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*. 2016;13(1):10-21.
22. Kero K, Rautava J. HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission. *Acta Cytol*. 2019;63(2):143-7.
23. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine*. nov 2012;30:F24-33.
24. Obiero J, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for prevention of sexually transmitted infections. *Cochrane STI Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 13 juin 2012 [cité 22 janv 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007961.pub2>
25. Cancers de l'oropharynx et papillomavirus oncogènes [Internet]. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/oropharynx-papillomavirus-2014.pdf>
26. Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, et al. HPV infection in the oral cavity : epidemiology, clinical manifestations (3):12.
27. HAS. Recommandation HPV garçons consultation publique. Octobre 2019. : 127.

28. Papillomavirus.fr : Tout savoir sur les Papillomavirus [Internet]. Papillomavirus.fr. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.papillomavirus.fr/>
29. Définition tumeur bénigne [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur-benigne>
30. Tumeur bénigne [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath\\_7/site/html/4.html](http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_7/site/html/4.html)
31. Pina A, Fonseca F, Pontes F, Pontes H, Pires F, Taylor A, et al. Benign epithelial oral lesions – association with human papillomavirus. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2019;e290-5.
32. Thèse chirurgie dentaire : Etienne FOULQUIER : Approche clinique et anatomopathologiques des lésions papillomateuses de la cavité buccale. Le 13 octobre 2016 <http://thesesante.ups-tlse.fr/1394/>
33. Andrade SA, Pratavieira S, Paes JF, Ribeiro MM, Bagnato VS, Varotti F de P. Oral squamous papilloma: a view under clinical, fluorescence and histopathological aspects. *Einstein São Paulo*. 2 mai 2019;17(2):eRC4624.
34. Mahroug L, Maja N, Allaoui M, Oukabli M, Boui M, El Khatib K. Le condylome acuminé isolé de la cavité buccale : à propos d'un cas clinique. *Médecine Buccale Chir Buccale*. oct 2015;21(4):257-60.
35. Mattoo A, Bhatia M. Verruca vulgaris of the buccal mucosa: A case report. *J Cancer Res Ther*. 2017;0(0):0.
36. Bila T, Wendling G, Schwartzbrod P-E. Pathologies buccales à papilloma virus humain en dehors d'une contamination sexuelle : à propos de 3 patients. *Médecine Buccale Chir Buccale*. juill 2014;20(3):193-201.

37. El Hage M, Abi Najm S, Lombardi T, Samson J. Hyperplasie épithéliale focale et syndrome de Waldmann. Présentation d'un cas. Médecine Buccale Chir Buccale. 2009;15:S25-8.
38. Ruiz R, Silva GR, Menchaca HRM. Focal epithelial hyperplasia. The Lancet. juill 2014;384(9938):173.
39. Ferreira JCB, Paula HM de, Caixeta GN, Mendonça EF. Distinguishing bowenoid papulosis from Bowen disease in the mouth: A case report. J Cutan Pathol [Internet]. [cité 12 janv 2020];. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cup.13579>
40. Oral Bowenoid Papulosis [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/190522/infectious-diseases/oral-bowenoid-papulosis>
41. Rinaggio J, Glick M, Lambert WC. Oral bowenoid papulosis in an HIV-positive male. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. mars 2006;101(3):328-32.
42. RESERVES IU--TD. Orphanet: Maladies [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=FR>
43. Tanaka TI, Alawi F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. Dent Clin North Am. janv 2018;62(1):111-20.
44. Nicand É. En France, la couverture vaccinale demeure très insuffisante. Revue du Prat. 2020;70:23.
45. About Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about.html>

46. Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer*. 2015;136(3):503-15.
47. Gauzeran D. Gauzeran D. Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales. 2e éd. Paris: Éd. CdP; 2014. (Mémento).
48. El Ghelbazouri N, Afifi Y, Benameur H, Bella A, Elhallaoui Y, Kettani F, et al. Carcinome verruqueux buccal et infection à papillomavirus. *Ann Dermatol Vénérologie*. août 2007;134(8-9):659-62.
49. Thèse Chirurgie Dentaire Provost Mathieu Prise en charge des carcinomes verruqueux oraux : étude rétrospective et analyse de la littérature Mathieu Provost, Février 2019 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02025425>
50. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(3):263-74.
51. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
52. Définition Prévention [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_410178/fr/prevention](https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention)
53. Examen bucco-dentaire des femmes enceintes [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/chirurgien-dentiste/exercice-liberal/prescription-prise-charge/soin-ebd-femmes-enceintes/soin-ebd-femmes-enceintes>
54. UFSBD - Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire [Internet]. UFSBD. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ufsbd.fr/>

55. Vaccins et vaccinations [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
56. Vaccination info service [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/>
57. La HAS recommande de vacciner aussi les garçons contre les papillomavirus [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus)
58. Fonteneau L. Santé publique France : Evolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France entre 2008 et 2018. :7.
59. Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.gie-gers.fr/>
60. Vaccination contre les HPV et cancers - Infections [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-contre-les-HPV-et-cancers>
61. Vidal 2019: le dictionnaire . 2019.
62. Campana V. Interventions permettant d'augmenter la couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus humains :10.
63. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 22 nov 2019 [cité 22 janv 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013479>

64. Arnell TL, York C, Nadeau A, Donnelly ML, Till L, Zargari P, et al. The Role of the Dental Community in Oropharyngeal Cancer Prevention Through HPV Vaccine Advocacy. *J Cancer Educ* [Internet]. 14 nov 2019; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s13187-019-01628-w>
65. Opinel A. Vaccination : pourquoi tant de défiances ? [Internet]. UPEC. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur : <http://www.u-pec.fr/vaccination-pourquoi-tant-de-defiances--878118.kjsp?RH=1467211849050>
66. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 9 mai 2018 [cité 22 janv 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
67. VACCINATION INFO SERVICE Infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
68. Schlecht NF, Burk RD, Nucci-Sack A, Shankar V, Peake K, Lorde-Rollins E, et al. Cervical, Anal and Oral HPV in an Adolescent Inner-City Health Clinic Providing Free Vaccinations. *Medeiros R*, éditeur. *PLoS ONE*. 18 mai 2012;7(5):e37419.
69. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *Ramqvist T*, éditeur. *PLoS ONE*. 17 juill 2013;8(7):e68329.
70. Grün N, Ährlund-Richter A, Franzén J, Mirzaie L, Marions L, Ramqvist T, et al. Oral human papillomavirus (HPV) prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up-study 2013–2014 after gradual introduction of public HPV vaccination. *Infect Dis*. 2 janv 2015;47(1):57-61.



71. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis.* 15 oct 2016;214(8):1276-83.
72. Hirth JM, Chang M, Resto VA, Guo F, Berenson AB. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine.* juin 2017;35(27):3446-51.
73. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong Z-Y, Xiao W, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol.* 20 janv 2018;36(3):262-7.
74. Wierzbicka M, Józefiak A, Jackowska J, Szydłowski J, Goździcka-Józefiak A. HPV vaccination in head and neck HPV-related pathologies. *Otolaryngol Pol.* juill 2014;68(4):157-73.
75. Suzich JA, Belli JA, NEWSOMEt JA, JENSONt AB, SCHLEGELt R. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;5.
76. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2018;67(9):1339-46.
77. Zimet GD, Rosenthal SL. HPV vaccine and males: Issues and challenges. *Gynecol Oncol.* 1 mai 2010;117(2, Supplement):S26-31.

LEBOURGEOIS (Romane) –Intérêt de la vaccination prophylactique dans la prévention des infections orales dues aux PapillomaVirus Humains (HPV)

(Thèse : 3<sup>ème</sup> cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2020 ; N° 23)

N°43.22.20.23

Résumé :

Le chirurgien-dentiste est amené au cours de son exercice courant à recevoir des patients présentant différentes lésions de la muqueuse buccale, parmi lesquelles on retrouvera des lésions secondaires à une infection par les HPV.

La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par les HPV au cours de leur vie. Si le plus souvent ces infections sont sans aucune conséquence clinique elles peuvent être à l'origine de lésions de la peau ainsi que des muqueuses, comme des lésions bénignes ou malignes de la cavité buccale.

L'objectif de cette thèse est dans un premier temps de faire le point sur les connaissances actuelles concernant les HPV et les lésions buccales qui lui sont associées. Dans un second temps, de décrire les différents vaccins permettant de lutter contre la propagation des HPV et de leurs effets et enfin d'analyser la littérature afin d'évaluer si la vaccination prophylactique présente une éventuelle efficacité dans la prévention des lésions orales dues aux HPV.

Rubrique de classement : MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

Mots clés :

PapillomaVirus Humains (HPV), Vaccination, Oropharynx, Cavité Buccale, Lésions de la sphère orale, Prévention des cancers oraux, Maladies sexuellement transmissibles (MST)

Me SH :

Human Papillomavirus (HPV), Vaccination, Oropharynx, Oral Cavity, Oral HPV infection, Oral Cancer Prevention, Sexually transmitted diseases (STDs)

Jury :

Président : Professeur CLAUSS François

Assesseurs : Professeur MUSSET Anne-Marie

Docteur BAHI-GROSS Sophie

Docteur JUNG Sophie

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

LEBOURGEOIS Romane

6 rue de FULLEREN

68130 CARSPACH

Adresse de messagerie : romanelebourgeois@wanadoo.fr