



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

12 MAY 2017, 92th YEAR / 12 MAI 2017, 92^e ANNÉE

No 19, 2017, 92, 241–268

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 241 Human papillomavirus
vaccines: WHO position paper,
May 2017

Sommaire

- 241 Vaccins contre
les papillomavirus humains:
note de synthèse de l'OMS,
mai 2017

Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.¹ A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the general public.

Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations.¹ La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Ces notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

05.2017
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, accessed February 2017.

¹ SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, consulté en février 2017.

This document replaces the 2014 WHO position paper on vaccines against diseases caused by human papillomaviruses (HPV).² It focuses primarily on the prevention of cervical cancer, but also considers the broader spectrum of cancers and other diseases preventable by HPV vaccination. It incorporates recent developments concerning HPV vaccines, including the licensure of a nonavalent (9-valent) vaccine and recent data on vaccine effectiveness, and provides guidance on the choice of vaccine. New recommendations are proposed regarding vaccination strategies targeting girls only or both girls and boys, and vaccination of multiple birth cohorts.³ These recommendations were discussed by SAGE in October 2016.⁴ Evidence presented at the SAGE meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

Background

HPV is the most common viral infection of the reproductive tract and is the cause of a range of conditions in both men and women, including precancerous lesions that may progress to cancer. Although the majority of HPV infections do not cause symptoms and resolve spontaneously, persistent infection with HPV may result in disease. In women, persistent infection with specific HPV types (most frequently HPV-16 and HPV-18) may lead to precancerous lesions which, if untreated, may progress to cervical cancer.⁵ HPV infection is also associated with oropharyngeal and anogenital cancers and other conditions in men and women.

Epidemiology of HPV infection and HPV-related diseases

HPV prevalence in cervical specimens from women: Based on a meta-analysis, the HPV prevalence worldwide among women with normal cytological findings is estimated to be 11.7% (95% confidence interval (CI) 11.6–11.7%).⁶ The highest prevalence was in sub-Saharan Africa (24%; 95% CI: 23.1–25.0%), Latin America and the Caribbean (16.1%; 95% CI: 15.8–16.4%), eastern Europe (14.2%; 95% CI: 14.1–14.4%), and south-eastern Asia (14%; 95% CI: 13.0–15.0). However, country-specific adjusted HPV prevalence in cervical specimens ranged from 1.6% to 41.9% worldwide. Age-specific HPV prevalence peaked at younger ages (<25 years) with a prevalence of 21.8% (95% CI: 21.3–22.3%, crude) and 24.0% (95% CI: 23.5–24.5%, adjusted), with lower prevalence at middle-ages. In Central and South America an increase in prevalence at older ages (≥45 years) was docu-

Le présent document remplace la note de synthèse de 2014 de l'OMS sur les vaccins contre les maladies dues aux papillomavirus humains (PVH).² Il porte principalement sur la prévention du cancer du col de l'utérus, mais aborde également le large spectre de cancers et d'autres maladies pouvant être évitées par la vaccination anti-PVH. Il présente les informations les plus récentes sur les vaccins contre le PVH, notamment l'homologation d'un vaccin nonavalent et les dernières données sur l'efficacité vaccinale, et fournit des orientations sur le choix des vaccins. De nouvelles recommandations sont formulées quant aux stratégies de vaccination, selon qu'elles ciblent uniquement les filles ou les deux sexes indifféremment, ainsi que sur la vaccination de plusieurs cohortes de naissance.³ Ces recommandations ont été débattues par le SAGE en octobre 2016.⁴ Les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

Généralités

Les PVH sont la cause la plus courante d'infection virale des voies reproductives et provoquent un large éventail d'affections, tant chez la femme que chez l'homme, notamment des lésions précancéreuses susceptibles d'évoluer vers un cancer. Bien que la plupart des infections à PVH n'occasionnent aucun symptôme et se résolvent spontanément, une infection persistante peut donner lieu à une maladie. Chez les femmes, une infection persistante par des types spécifiques de PVH (le plus souvent PVH-16 et PVH-18) peut entraîner des lésions précancéreuses qui, en l'absence de traitement, sont susceptibles d'évoluer vers un cancer du col de l'utérus.⁵ L'infection à PVH est également associée à des cancers de l'oropharynx et de la région anogénitale, ainsi qu'à d'autres affections, chez l'homme comme chez la femme.

Épidémiologie des infections à PVH et des maladies liées à ces virus

Prévalence des PVH dans les échantillons cervicaux féminins: sur la base des résultats d'une méta-analyse, la prévalence mondiale des PVH, parmi les femmes présentant des résultats cytologiques normaux, a été estimée à 11,7% (intervalle de confiance (IC) à 95%: 11,6-11,7%).⁶ Les régions de plus forte prévalence sont l'Afrique subsaharienne (24%; IC à 95%: 23,1-25,0%), l'Amérique latine et les Caraïbes (16,1%; IC à 95%: 15,8-16,4%), l'Europe orientale (14,2%; IC à 95%: 14,1-14,4%) et l'Asie du Sud-Est (14%; IC à 95%: 13,0-15,0%). Cependant, au niveau des pays, la prévalence ajustée des PVH dans les échantillons cervicaux varie de 1,6% à 41,9% à travers le monde. La prévalence des PVH selon l'âge culmine dans les tranches d'âge les plus jeunes (<25 ans), avec des valeurs de 21,8% (IC à 95%: 21,3-22,3%) pour le chiffre brut et de 24,0% (IC à 95%: 23,5-24,5%) pour le chiffre ajusté, et est plus faible parmi les groupes d'âge moyen. En Amérique centrale et en Amérique du Sud, une

² See No. 43, 2014, pp. 465–492.

³ Background documents and presentations presented during the SAGE meeting in October 2016. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/, accessed February 2017.

⁴ See No. 48, 2016, pp. 561–584.

⁵ HPV vaccine background document. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1, accessed February 2017.

⁶ Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

² Voir N° 43, 2014, pp. 465-492.

³ Documents d'information et exposés présentés lors de la réunion du SAGE d'octobre 2016. Disponibles uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/, consulté en février 2017.

⁴ Voir N° 48, 2016, pp. 561-584.

⁵ Document d'information sur le vaccin anti-PVH. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1, consulté en février 2017.

⁶ Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

mented.⁷ In some low-income countries in Asia and Africa, HPV prevalence is very similar in women in all age groups.⁸ HPV types 16 and 18 were the most frequent types worldwide, with HPV-16 the most common type in all regions. HPV-18 and other high-risk types, such as types 31, 39, 51, 52, 56, 58, and 59, had similar prevalence and were among the most common high-risk HPV types after HPV-16.⁶ Women infected with one HPV type may be co-infected or subsequently infected with other types.⁹

HPV prevalence in men: A systematic review of genital HPV prevalence in men aged >18 years concluded that prevalence peaked at slightly older ages than in women and remained constant or decreased slightly with increasing age. HPV prevalence was high in all regions but varied from 1% to 84% among low-risk men, and from 2% to 93% among high-risk men (sexually transmitted infection [STI] clinic attendees, HIV-positive men, and male partners of women with HPV infection or abnormal cytology). HIV-positive men who have sex with men showed the highest prevalence.¹⁰ Anal HPV infections are very common in men who have sex with men, and almost universal among those who are HIV-infected.¹¹

A multicentre clinical trial examined the baseline prevalence of penile, scrotal, and perineal/perianal HPV infection in heterosexual men. The prevalence of any HPV type was 18.7% at the penis, 13.1% at the scrotum, 7.9% at the perineal/perianal region, and 21.0% at any site. HPV was most prevalent in African men and least prevalent in men from the Asia-Pacific region. Age was not associated with risk of positivity for HPV types 6, 11, 16, 18, or any tested HPV types. Having at least 3 lifetime female sexual partners had the greatest effect on HPV prevalence: odds ratio (OR) 3.2 (95% CI: 2.1–4.9) for HPV types 6, 11, 16, and 18; and OR 4.5 (95% CI: 3.3–6.1) for all HPV types tested.¹²

A systematic review of genital HPV among men in sub-Saharan Africa found that the prevalence of any HPV type ranges between 19.1% and 100%.¹³ The estimated pooled prevalence of any HPV was 78.2% (95% CI:

augmentation de cette prévalence parmi les groupes plus âgés (≥45 ans) a été constatée.⁷ Dans certains pays à faible revenu d'Asie et d'Afrique, elle reste à un niveau pratiquement égal parmi les femmes de toutes les tranches d'âge.⁸ Les PVH de types 16 et 18 sont prédominants à l'échelle mondiale, le PVH-16 étant le type le plus fréquent dans toutes les régions. Le PVH-18 et d'autres types à haut risque, comme les types 31, 39, 51, 52, 56, 58 et 59, présentent une prévalence analogue et comptent parmi les types à haut risque les plus courants après le PVH-16.⁶ Les femmes infectées par un type donné de PVH peuvent être co-infectées ou infectées ultérieurement par d'autres types.⁹

Prévalence des PVH chez l'homme: une revue systématique des données sur les infections à PVH génitales chez les hommes de >18 ans a montré que la prévalence atteint son maximum à un âge légèrement plus avancé chez l'homme que chez la femme, puis reste constante ou recule légèrement avec l'âge. La prévalence enregistrée était élevée dans toutes les régions, mais variait de 1 à 84% chez les hommes à faible risque et de 2 à 93% chez les hommes à haut risque (hommes se présentant dans les dispensaires de traitement des infections sexuellement transmissibles [IST], séropositifs pour le VIH ou partenaires de femmes présentant une infection à PVH ou une cytologie anormale). Les plus fortes valeurs de prévalence ont été relevées chez les hommes positifs pour le VIH qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes.¹⁰ Les infections à PVH anales sont très courantes chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et sont presque universellement présentes chez ceux qui sont en outre infectés par le VIH.¹¹

Un essai clinique multicentrique a été réalisé pour étudier la prévalence de référence des infections à PVH péniennes, scrotales et périnéales/périanales chez l'homme hétérosexuel. La prévalence des PVH, tous types confondus, était de 18,7% au niveau du pénis, de 13,1% pour le scrotum, de 7,9% dans la région périnéale/périanales et de 21,0% en un site quelconque. La plus forte prévalence des PVH chez l'homme était enregistrée en Afrique, tandis que la plus faible était observée dans la région Asie-Pacifique. Aucune association n'a été constatée entre l'âge et le risque de positivité pour les PVH des types 6, 11, 16, 18 ou de tout type testé. Le fait d'avoir eu au moins 3 partenaires féminines dans la vie était le facteur ayant la plus forte incidence sur la prévalence des PVH: odds ratio (OR) = 3,2 (IC à 95%: 2,1-4,9) pour les types 6, 11, 16 et 18; et OR = 4,5 (IC à 95%: 3,3-6,1) pour l'ensemble des types de PVH testés.¹²

Une revue systématique sur les infections à PVH génitales chez les hommes en Afrique subsaharienne a indiqué que la prévalence de ces virus, quel qu'en soit le type, se situait entre 19,1% et 100%.¹³ La prévalence globale estimée des

⁷ Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:S5–S25. S25 e21–41.

⁸ Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:621–632.

⁹ Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*. 2007; 2:15.

¹⁰ Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540–552.

¹¹ Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

¹² Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*. 2011;203(1): 58–65.

¹³ Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014 May; 90:455–462.

⁷ Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:S5–S25. S25 e21–41.

⁸ Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:621–632.

⁹ Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*. 2007; 2:15.

¹⁰ Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540–552.

¹¹ Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

¹² Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*. 2011;203(1): 58–65.

¹³ Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014 May; 90:455–462.

54.2–91.6%) among men with HIV infection and 49.4% (95% CI: 30.4–68.6%) among men without HIV ($P=0.0632$). No clear age trend was observed. The most common high-risk HPV types were HPV-16 and HPV-52, and HPV-6 was the most common low-risk HPV type in the general population.

HPV-associated cervical cancer in women: Persistent infection with high-risk HPV types is strongly associated with the development of cervical cancer.^{14,15} It was estimated that 630 000 new HPV-related cancers occurred in women in 2012, of which 530 000 (84%) were cervical cancer. This resulted in an estimated 266 000 deaths worldwide, accounting for 8% of all female cancer deaths that year.^{5,16} HPV-16 and HPV-18 together are responsible globally for 71% of cases of cervical cancer.¹⁷ More specifically, 60.6% (95% CI: 59.6–61.6) of cases are attributed to HPV-16 and 10.2% (95% CI: 9.6–10.9) to HPV-18.¹⁸ HPV-31 accounts for 3.7%, HPV-33 for 3.8%, HPV-45 for 5.9%, HPV-52 for 2.8% and HPV-58 for 2.3% of cervical cancer cases. HPV types 16, 18, 45, 31, 33, 52, and 58 account for approximately 90% of the squamous-cell carcinomas which are positive for HPV DNA.^{18,5}

While infection with a high-risk HPV type is the underlying cause of cervical cancer, most women infected with high-risk HPV do not develop cancer. Infection persists in only a small percentage of women and only a small percentage of chronic infections progress to pre-cancer, of which even fewer will progress to invasive cancer.

A large majority (>85%) of cervical cancer cases (445 000 annually) occur in the less developed regions, where it accounts for almost 12% of all cancers in women. In comparison, in more developed regions, cervical cancer accounts for less than 1% of all cancers in women (83 000 annually). Mortality rates vary 18-fold between countries, ranging from <2 per 100 000 women in industrialized countries to 28 per 100 000 in some developing countries.¹⁶

Other HPV-associated disease in men and women: Anogenital HPV infection can result in malignant cancers or benign skin and mucosal tumours, including anogenital warts in men and women. Although a wide variety of HPV types can cause anogenital warts, some studies suggest that types 6 and 11 account for up to

PVH, tous types confondus, était de 78,2% (IC à 95%: 54,2–91,6%) chez les hommes infectés par le VIH et de 49,4% (IC à 95%: 30,4–68,6%) chez les hommes négatifs pour le VIH ($p=0,0632$). Aucune tendance claire en fonction de l'âge n'a été observée. Les types de PVH à haut risque les plus courants étaient le PVH-16 et le PVH-52, tandis que le type à faible risque le plus fréquent dans la population générale était le PVH-6.

Cancer du col de l'utérus associé aux PVH chez la femme: il existe une forte association entre l'infection persistante par un PVH à haut risque et l'apparition d'un cancer du col de l'utérus.^{14,15} On estime à 630 000 le nombre de nouveaux cas de cancer liés aux PVH survenus chez les femmes en 2012, dont 530 000 (84%) étaient des cas de cancer du col. Le nombre de décès associés était estimé à 266 000 à l'échelle mondiale, soit 8% des décès féminins dus au cancer cette année-là.^{5,16} Le PVH-16 et le PVH-18 sont responsables, à eux deux, de 71% des cas de cancer du col dans le monde.¹⁷ Plus précisément, 60,6% des cas (IC à 95%: 59,6–61,6%) sont dus au PVH-16 et 10,2% des cas (IC à 95%: 9,6–10,9%) sont imputables au PVH-18.¹⁸ La contribution des autres types de PVH aux cas de cancer du col est de 3,7% pour le PVH-31, de 3,8% pour le PVH-33, de 5,9% pour le PVH-45, de 2,8% pour le PVH-52 et de 2,3% pour le PVH-58. Les PVH de types 16, 18, 45, 31, 33, 52 et 58 sont responsables d'environ 90% des carcinomes épidermoïdes positifs pour l'ADN du PVH.^{18,5}

Bien que l'infection par un PVH à haut risque constitue la cause première des cas de cancer du col utérin, la plupart des femmes infectées ne développent pas pour autant un cancer. L'infection ne persiste que chez un faible pourcentage de femmes; seule une petite proportion de ces infections chroniques donne lieu à des lésions précancéreuses, et une fraction encore plus faible évolue vers un cancer invasif.

La grande majorité (>85%) des cas de cancer du col de l'utérus (445 000 par an) surviennent dans les régions les moins développées, où ils représentent près de 12% des cancers féminins. Par comparaison, dans les régions plus développées, le cancer du col représente <1% de tous les cas de cancer chez la femme (83 000 cas par an). Le taux de mortalité varie d'un facteur pouvant aller jusqu'à 18 entre les pays, de <2 décès pour 100 000 femmes dans les pays industrialisés à 28 pour 100 000 dans certains pays en développement.¹⁶

Autres maladies associées aux PVH chez l'homme et la femme: les infections à PVH de la zone anogénitale peuvent entraîner des cancers malins ou des tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses, y compris des condylomes anogénitaux, chez les individus des deux sexes. Même si des PVH de types très divers peuvent provoquer des condylomes anogénitaux, certaines

¹⁴ Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

¹⁵ Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

¹⁶ De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *IJC* 2017 [in Press].

¹⁷ de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.

¹⁸ Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732–1741.

¹⁴ Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

¹⁵ Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

¹⁶ De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *IJC* 2017 [sous presse].

¹⁷ de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.

¹⁸ Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732–1741.

90% of all cases,^{19,20} although the actual contribution of these types to developing genital warts may be lower. In a systematic review of global estimates, the overall reported annual incidence (men and women combined) of anogenital warts (including new and recurrent) ranged from 160 to 289 per 100 000. The estimated median annual incidence of new anogenital warts was 137 per 100 000 men and 121 per 100 000 women. Prevalence ranged from 0.15% to 0.18% in the general population.²¹

HPV infection with certain specific HPV types is also the cause of a proportion of cancers of the anus, the oropharynx, the vulva and vagina, and of the penis. Of HPV-associated cancers, HPV types 16 and 18 are associated with 85% of HPV-related head and neck cancers and 87% of anal cancers – the second and third most frequent HPV-related cancers with, respectively, 38 000 and 35 000 estimated cases per year.⁵

Pathogen

Human papillomaviruses belong to the family *Papillomaviridae*. The virions are non-enveloped and contain a double-stranded DNA genome. The genetic material is enclosed by an icosahedral capsid composed of major and minor structural proteins, L1 and L2 respectively. These viruses are highly tissue-specific and infect both cutaneous and mucosal epithelium. Based on the genomic sequence of L1, the gene encoding the principal capsid protein, over 200 HPV types have been identified and characterized.^{22,23} Papillomavirus isolates are traditionally described as 'types'. HPV types may be classified in many ways, including the locations on the body that each virus tends to infect (cutaneous or mucosal types) and by their potential to induce cancer, i.e. high-risk vs low-risk types. The International Agency for Research on Cancer currently defines 12 high-risk HPV types which are associated with cancers in humans (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) and additional types for which there is limited evidence of carcinogenicity (types 68 and 73).²²

Disease

HPV viruses are spread through contact with infected genital skin, mucous membranes, or bodily fluids, and can be transmitted through sexual intercourse including oral sex. Most (70–90%) of HPV infections are asymptomatic and resolve spontaneously within 1–2 years. If not detected and treated appropriately, persistent infection with high-risk types may progress

études indiquent que jusqu'à 90% des cas pourraient être dus aux types 6 et 11;^{19,20} la contribution réelle de ces types de PVH à la survenue de condylomes génitaux pourrait toutefois être plus faible. Une revue systématique des estimations mondiales a indiqué que l'incidence annuelle globale (hommes et femmes) des condylomes anogénitaux (nouveaux et récurrents) variait entre 160 et 289 cas pour 100 000 personnes. L'incidence médiane annuelle des nouveaux condylomes anogénitaux était estimée à 137 pour 100 000 hommes et à 121 pour 100 000 femmes. Le taux de prévalence variait entre 0,15% et 0,18% dans la population générale.²¹

L'infection par certains types spécifiques de PVH est aussi à l'origine d'une partie des cancers de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis. Les PVH de types 16 et 18 sont associés à 85% des cas de cancer de la tête et du cou liés aux PVH et à 87% des cancers de l'anus liés aux PVH. Ces 2 types de cancers sont aux deuxième et troisième rangs des cancers les plus fréquemment associés aux PVH, représentant respectivement quelque 38 000 et 35 000 cas chaque année.⁵

Agent pathogène

Les papillomavirus humains appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Les virions sont non enveloppés et contiennent un génome à ADN double brin. Le matériel génétique est enfermé dans une capside icosaoédrique composée de protéines structurales majeure et mineure, L1 et L2 respectivement. Ces virus sont hautement spécifiques de certains tissus et infectent à la fois l'épithélium cutané et l'épithélium muqueux. À partir de la séquence génomique de L1, le gène codant pour la principale protéine de capside, plus de 200 types de PVH ont été identifiés et caractérisés.^{22,23} Les isolats de papillomavirus sont habituellement désignés selon leur «type». Les types de PVH peuvent être catégorisés de nombreuses manières, notamment selon la partie du corps qu'ils ont tendance à infecter (types cutanés ou muqueux) et selon leur capacité à induire un cancer (types à haut risque ou à faible risque). Le Centre international de recherche sur le cancer a défini 12 types de PVH à haut risque associés à des cancers chez l'être humain (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), ainsi que des types supplémentaires pour lesquels on dispose de preuves limitées de carcinogénicité (types 68 et 73).²²

Maladies

Les papillomavirus humains se propagent par contact avec la peau de la région génitale, les muqueuses ou les liquides biologiques infectés et peuvent se transmettre lors de rapports sexuels, y compris par contact bucco-génital. La plupart des infections à PVH (70–90%) sont asymptomatiques et se résolvent spontanément en l'espace de 1 à 2 ans. Si elle n'est pas détectée et traitée correctement, une infection persistante par un type à

¹⁹ Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

²⁰ Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

²¹ Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

²² International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed February 2017.

²³ Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55–F70.

¹⁹ Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

²⁰ Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

²¹ Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

²² International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. Disponible sur <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, consulté en février 2017.

²³ Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55–F70.

to invasive carcinoma at the site of infection, mainly of the genital tract. Persistent HPV infection is a necessary cause of cervical cancer.¹⁵

Persistent HPV infection is defined by the presence of type-specific HPV DNA on repeated clinical biological samples over a period of time, usually 6 months, although this time period is not universally accepted.^{24, 25} About 5–10% of all infected women develop persistent infection. Persistent infections, within months or years, may progress towards premalignant glandular or squamous intra-epithelial lesions, classified histopathologically as cervical intra-epithelial neoplasia (CIN), and to cancer. CIN is further classified as: CIN 1: mild dysplasia; CIN 2: moderate to marked dysplasia; and CIN 3: severe dysplasia to carcinoma in situ. Most CIN lesions regress spontaneously, though over a number of years, lesions on the cervix can slowly become cancerous.

The interval between the acquisition of HPV infection and progression to invasive carcinoma is usually 20 years or longer. The basis for this progression is not well understood but the predisposing conditions and risk factors include the following: HPV type; immune status (susceptibility is greater in persons who are immunocompromised, HIV-infected, or receiving immunosuppressive therapy); co-infection with other STIs (herpes simplex, chlamydia and gonococcal infections); parity and young age at first pregnancy; tobacco smoking. HIV-infected women have a higher prevalence of persistent HPV infection, often with multiple HPV types, and are at increased risk of progression to high-grade CIN and cervical cancer compared to women without HIV infection.²⁶

HPV infection is also implicated in a variable range of carcinomas of the anus (88%), the vulva (15–48%, depending on age) and vagina (78%), the penis (51%) and the oropharynx (13–60%, depending on region). In all of these sites HPV-16 is the predominant type.^{27, 15}

HPV infection with low-risk types causes anogenital warts in females and males (condylomata acuminata or venereal warts). Over 90% of these are associated with types 6 and 11. The reported median time between infection with HPV types 6 or 11 and the development of anogenital warts is 11–12 months in men and 5–6 months in young women.²¹ Anogenital warts can be difficult to treat and, in rare cases, can become malignant.

haut risque peut évoluer pour conduire à un carcinome invasif au niveau du site d'infection, généralement dans les voies génitales. Une infection à PVH persistante constitue une cause nécessaire du cancer du col utérin.¹⁵

Une infection à PVH persistante est définie comme la présence de l'ADN d'un type spécifique de PVH dans des échantillons cliniques répétés sur une période donnée, qui est généralement de 6 mois, bien que cette durée ne soit pas universellement acceptée.^{24, 25} Environ 5 à 10% des femmes infectées sont porteuses d'une infection persistante. Au bout de quelques mois ou de quelques années, ces infections persistantes peuvent évoluer vers des lésions intraépithéliales pré-malignes épidermoïdes ou glandulaires, classées sur le plan histopathologique comme des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN), et vers un cancer. Les CIN sont catégorisées comme suit: CIN 1: dysplasie bénigne; CIN 2: dysplasie modérée à prononcée; et CIN 3: de la dysplasie sévère jusqu'au carcinome in situ. La plupart des lésions de CIN régressent spontanément. Toutefois, sur une période de plusieurs années, les lésions du col peuvent progressivement devenir cancéreuses.

L'intervalle entre l'acquisition de l'infection à PVH et la transformation en carcinome invasif est habituellement de 20 ans ou plus. Les facteurs conditionnant cette progression ne sont pas bien compris, mais parmi les conditions prédisposantes et les facteurs de risque figurent: le type de PVH; le statut immunitaire (sensibilité accrue des personnes immunodéprimées, infectées par le VIH ou sous traitement immunosuppresseur); la co-infection par d'autres IST (herpès simplex, infections à chlamydia ou à gonocoque); la parité et le jeune âge à la première grossesse; et le tabagisme. Les femmes infectées par le VIH présentent une plus forte prévalence d'infections à PVH persistantes, souvent par plusieurs types de PVH, et un risque accru d'évolution vers une CIN de haut grade, puis vers un cancer du col, par rapport aux femmes négatives pour le VIH.²⁶

L'infection à PVH est aussi mise en cause dans divers carcinomes de l'anus (88%), de la vulve (15–48% selon l'âge), du vagin (78%), du pénis (51%) et de l'oropharynx (13–60% selon la région). Dans tous ces carcinomes, le PVH-16 est le type prédominant.^{27, 15}

L'infection par des PVH à faible risque provoque des condylomes anogénitaux chez les hommes et les femmes (condylomes acuminés ou verrues vénériennes). Plus de 90% de ces cas sont associés aux types 6 et 11. L'intervalle de temps médian signalé entre l'infection par un PVH de type 6 ou 11 et l'apparition de condylomes anogénitaux est de 11 à 12 mois chez les hommes et de 5 à 6 mois chez les jeunes femmes.²¹ Les condylomes anogénitaux sont difficiles à traiter et peuvent, dans de rares cas, évoluer vers une forme maligne.

²⁴ International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, accessed February 2017.

²⁵ International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Available at http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf, accessed February 2017.

²⁶ Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

²⁷ Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.

²⁴ Centre international de recherche sur le cancer. Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme: papillomavirus humains. Disponible uniquement en langue anglaise sur <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, consulté en février 2017.

²⁵ Centre international de recherche sur le cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf, consulté en février 2017.

²⁶ Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

²⁷ Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.

HPV-6 and HPV-11 can also cause a rare condition known as recurrent respiratory papillomatosis (RRP), in which warts form on the larynx or other parts of the respiratory tract with the risk of airway obstruction. RRP occurs in 2 forms: juvenile onset RRP which is caused by vertical transmission of HPV from mother to a susceptible child perinatally and usually presents in childhood, and adult onset RRP which is probably transmitted horizontally through sexual activity with onset in young adulthood, typically in the third decade of life.²⁸ RRP causes significant morbidity and may require multiple surgical interventions to maintain a patent airway. It can be fatal and lesions may undergo malignant change.

Immune response after HPV infection

The median time from HPV infection to seroconversion is approximately 8–12 months, although immunological response varies by individual and HPV type. HPV infections are restricted to the epithelial layer of the mucosa and do not induce a vigorous immune response.^{29,24} The best-characterized and most type-specific HPV antibodies are those directed against the L1 protein of the virus. After natural infection, 70–80% of women seroconvert; their antibody responses are typically slow to develop and of low titre and avidity. However, in men there is little response to HPV infection, few men seroconvert, and even after seroconversion, the antibodies produced are not protective.³⁰

The available data on whether natural infection with HPV induces protection against reinfection are equivocal. There appears to be a reduced risk of reinfection with the same HPV type but infection does not seem to provide group-specific or general immune protection from reinfection with other HPV types. In most cases, those who develop lesions mount an effective cell-mediated immune (CMI) response and the lesions regress.³¹ Failure to develop an effective CMI response to clear the infection results in persistent infection and, in the case of the high-risk HPVs, an increased probability of progression to CIN 2/3.²⁴

Diagnosis of cervical HPV infection/disease

Cervical HPV infection can be diagnosed using tests based on identification of HPV DNA performed on cervical or vaginal swabs. HPV-induced changes in the cervical epithelium can be detected by microscopic examination of exfoliated cells, known as the Papanicolaou (Pap) test. HPV DNA test, cytology, and, particularly in low-resource settings, visual inspection with

Le PVH-6 et le PVH-11 peuvent également entraîner une maladie rare connue sous le nom de papillomatose respiratoire récurrente (PRR), qui donne lieu à la formation de verrues sur le larynx ou d'autres parties des voies respiratoires, avec un risque d'obstruction des voies aériennes. La PRR peut prendre 2 formes différentes: la PRR d'apparition juvénile, qui résulte d'une transmission verticale du PVH de la mère à un enfant sensible durant la période périnatale et qui se manifeste généralement durant l'enfance; et la PRR adulte, qui résulte probablement d'une transmission horizontale par voie sexuelle et se manifeste chez les jeunes adultes, généralement dans la troisième décennie de vie.²⁸ La PRR est une cause importante de morbidité et peut exiger plusieurs interventions chirurgicales pour maintenir les voies respiratoires dégagées. Elle peut être mortelle et les lésions peuvent subir une transformation maligne.

Réponse immunitaire suite à une infection à PVH

L'intervalle de temps médian entre l'infection par un PVH et la séroconversion est d'environ 8 à 12 mois, bien que la réponse immunologique varie d'un individu et d'un type de PVH à l'autre. Les infections à PVH se limitent à la couche épithéliale de la muqueuse et n'induisent pas de réponse immunitaire vigoureuse.^{29,24} Les anticorps anti-PVH les mieux caractérisés et les plus spécifiques sont ceux qui sont dirigés contre la protéine L1 du virus. Après une infection naturelle, 70% à 80% des femmes présentent une séroconversion; leur réponse en anticorps est généralement lente à se mettre en place et les anticorps produits ont des titres bas et une faible avidité. Cependant, chez les hommes, la réponse à l'infection à PVH est très faible, la séroconversion est rare et, même lorsqu'elle a lieu, les anticorps produits ne sont pas protecteurs.³⁰

Les données disponibles sur la protection contre une réinfection pouvant être procurée par une infection naturelle sont difficiles à interpréter. Il semble qu'il y ait une diminution du risque de réinfection par le même type de PVH, mais l'infection ne paraît pas conférer de protection immunitaire spécifique à un groupe ou de protection générale contre la réinfection par d'autres types de PVH. Dans la plupart des cas, les personnes présentant des lésions produisent une réponse immunitaire à médiation cellulaire (IMC) efficace et les lésions régressent.³¹ En l'absence d'une réponse IMC efficace, l'infection devient persistante et, dans le cas d'un PVH à haut risque, la probabilité d'évolution vers une CIN 2/3 augmente.²⁴

Diagnostic d'une infection/maladie à PVH du col utérin

L'infection à PVH du col utérin peut être diagnostiquée à l'aide de tests reposant sur l'identification de l'ADN du PVH dans des écouvillonnages cervicaux ou vaginaux. Le PVH induit des changements dans l'épithélium cervical, qui peuvent être détectés par un examen au microscope de cellules exfoliées, connu sous le nom de test de Papanicolaou (Pap). L'identification des lésions et le dépistage du cancer du col reposent sur des tests

²⁸ Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450–454.

²⁹ Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

³⁰ Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.

³¹ Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

²⁸ Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450–454.

²⁹ Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

³⁰ Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.

³¹ Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

acetic acid are used to identify lesions and screen for cervical cancer.^{32, 33}

Treatment

Although there is no virus-specific treatment for HPV infection, screening and treatment for pre-invasive disease of the cervix is highly successful in preventing progression to cervical cancer.³² Cervical pre-cancerous lesions can be treated by ablative methods which include destruction of abnormal tissue by burning or freezing (cryotherapy) and surgical removal of abnormal tissue (loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or cone biopsy). In low-income countries, where cervical cancer prevention and control exists, pre-cancerous lesions of the cervix are most commonly treated by cryotherapy.³⁴ Surgical excision of the affected tissue is also effective (loop electrosurgical excision procedure) and necessary when the lesion is large.^{32, 34} Excision by cone biopsy is reserved for more advanced or recurrent cases, especially those involving disease in the endocervical canal.

Vaccines

Three prophylactic HPV vaccines, directed against high-risk HPV types, are currently available and marketed in many countries worldwide for the prevention of HPV-related disease: the quadrivalent vaccine was first licensed in 2006, the bivalent vaccine in 2007 and the nonavalent vaccine in 2014.³⁵ All of these vaccines are intended to be administered if possible before the onset of sexual activity, i.e. before first exposure to HPV infection. Using recombinant DNA technology, all 3 vaccines are prepared from the purified L1 structural protein that self-assemble to form HPV type-specific empty shells, termed virus-like particles (VLPs). None of the vaccines contains live biological products or viral DNA, and are therefore non-infectious; they do not contain antibiotics or preservative agents.

By 31 March 2017, globally 71 countries (37%) had introduced HPV vaccine in their national immunization programme for girls, and 11 countries (6%) also for boys.³⁶

Bivalent HPV vaccine: The bivalent vaccine is a suspension for intramuscular injection containing purified

de détection de l'ADN des PVH, des examens cytologiques et, en particulier en situation de ressources limitées, l'inspection visuelle à l'acide acétique.^{32, 33}

Traitement

Bien qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre les infections à PVH, le dépistage et le traitement des maladies pré-invasives du col utérin sont d'une grande efficacité pour prévenir l'évolution vers un cancer du col.³² Les lésions précancéreuses du col peuvent être traitées par des méthodes ablatives, consistant par exemple à détruire les tissus anormaux par brûlure ou par application de froid (cryothérapie) ou à procéder à l'excision chirurgicale des tissus anormaux (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse ou conisation). Dans les pays à faible revenu où sont assurés des services de prévention et de lutte contre le cancer du col utérin, les lésions précancéreuses du col sont le plus souvent traitées par cryothérapie.³⁴ L'excision chirurgicale des tissus touchés est également efficace (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse) et est nécessaire en présence de lésions de grande taille.^{32, 34} La conisation est réservée aux cas plus avancés ou récurrents, en particulier lorsque la maladie touche le canal endocervical.

Vaccins

Trois vaccins prophylactiques, dirigés contre les types de PVH à haut risque, sont actuellement disponibles et commercialisés dans de nombreux pays du monde pour prévenir les maladies liées aux PVH: un vaccin quadrivalent homologué pour la première fois en 2006, un vaccin bivalent homologué en 2007 et un vaccin nonavalant homologué en 2014.³⁵ Ces vaccins sont tous destinés à être administrés si possible avant le début de l'activité sexuelle, c'est-à-dire avant la première exposition aux PVH. Ces 3 vaccins sont préparés par des techniques de recombinaison de l'ADN à partir de protéines structurales L1 purifiées qui s'assemblent entre elles pour former des enveloppes vides spécifiques au type de PVH ciblé, appelées particules pseudovirales. Aucun de ces vaccins ne contient de produit biologique vivant ou d'ADN viral, de sorte qu'ils ne sont pas infectieux; ils ne renferment aucun antibiotique ou agent conservateur.

Au 31 mars 2017, 71 pays du monde (37%) avaient introduit un vaccin anti-PVH dans leur calendrier de vaccination national pour les filles et 11 pays (6%) l'avaient également fait pour les garçons.³⁶

Vaccin anti-PVH bivalent: le vaccin bivalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_26440

