

Réponses immunitaires IgG sériques et cervico-vaginales contre les VPH $\alpha 7$ et $\alpha 9$ chez les femmes non vaccinées à risque de cancer du col de l'utérus: implication pour la vaccination de rattrapage prophylactique contre le VPH

Ralph-Sydney Mboumba Bouassa, Hélène Péré, Camélia Gubavu, Thierry Prazuck, Mohammad-Ali Jenabian, David Veyer, Jean-François Meye, Antoine Touzé, Laurent Bélec

Publié: 18 mai 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084>

Abstrait

Contexte

Le cancer du col de l'utérus associé à une infection par le virus du papillome humain à haut risque (HR-HPV) est en train de devenir l'un des cancers féminins les plus courants dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne. Les femmes africaines immigrées de première génération vivant en Europe sont à risque de cancer du col de l'utérus, dans un contexte de vulnérabilité sociale, avec un manque fréquent de dépistage du cancer du col de l'utérus et de vaccination contre le VPH.

Objectif

Notre objectif était d'aborder immunologiquement la problématique de la vaccination de rattrapage prophylactique contre le VPH chez les immigrées africaines de première génération vivant en France.

Méthodes

Réponses immunitaires IgG et réactivités croisées aux types de VPH $\alpha 7$ (HPV-18, -45 et -68) et $\alpha 9$ (HPV-16, -31, -33, -35, -52 et -58), dont 7 HR-HPV ciblés par le vaccin prophylactique Gardasil-9[®], ont été évalués dans le sérum apparié et les sécrétions cervico-vaginales (CVS) par ELISA basé sur des particules de type virus HPV L1. Les VPH génitaux ont été détectés par PCR multiplex en temps réel (Seegene, Séoul, Corée du Sud).

Résultats

Cinquante et une immigrantes (âge moyen, 41,7 ans; 72,5% infectées par le VIH) ont été incluses de manière prospective. Plus des deux tiers (68,6%) d'entre eux portaient le VPH génital (groupe I) tandis que 31,4% étaient négatifs (groupe II). La majorité (90,2%) présentait des IgG sériques à au moins un $\alpha 7$ / $\alpha 9$ HR-HPV. Les IgG sériques spécifiques du VPH étaient plus fréquemment détectées dans le groupe I que dans le groupe II (100% contre 68,7%; P = 0,002). La distribution des IgG sériques génitales spécifiques au VPH était similaire, mais le nombre moyen de réactivités IgG au VPH $\alpha 7$ / $\alpha 9$ HR était plus élevé dans le sérum que le CVS (5,6 IgG par femme dans le sérum *versus* 3,2 dans CVS; P < 0,001). Les taux de réactivité croisée des IgG contre le VPH différents du VPH cervico-vaginal détecté étaient plus élevés dans le sérum et le CVS dans le groupe I que dans le groupe II. Enfin, la majorité des femmes des groupes I et II (68,6% et 68,7%, respectivement) ont présenté des IgG sériques ou cervico-vaginales contre Gardasil-9[®] HR-HPV, avec des taux moyens plus élevés dans le groupe I que dans le groupe II (6,1 Gardasil-9[®] HR-HPV par femme *versus* 1,4; p < 0,01). Un tiers (31,2%) des femmes du groupe II ne présentaient aucune IgG sérique et génitale spécifique au VPH.

Conclusions

Environ deux tiers des femmes immigrées africaines de première génération vivant en France présentaient de fréquentes infections génitales au VPH et des taux élevés d'IgG circulantes et génitales contre le VPH $\alpha 7$ / $\alpha 9$, généralement à réaction croisée, évitant la possibilité d'une vaccination de rattrapage. Néanmoins, environ un tiers des femmes ne présentaient aucun signe d'infection antérieure par le VPH ou ne présentaient que de faibles taux d'IgG génitales et circulantes spécifiques du VPH HR et pouvaient donc être éligibles à la vaccination de rattrapage.

Référence: Mboumba Bouassa RS, Péré H, Gubavu C, Prazuck T, Jenabian MA, Veyer D, et al. (2020) Réponses immunitaires IgG sériques et cervico-vaginales contre les VPH $\alpha 7$ et $\alpha 9$ chez les femmes non vaccinées à risque de cancer du col de l'utérus: Implication pour la vaccination de rattrapage prophylactique contre le VPH. PLoS ONE 15 (5): e0233084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084>

Rédacteur: Craig Meyers, Penn State University School of Medicine, ÉTATS-UNIS

Reçu: 10 octobre 2019; **Accepté:** 28 avril 2020; **Publié:** 18 mai 2020

Copyright: © 2020 Mboumba Bouassa et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur n'importe quel support, à condition que l'auteur original et la source soient crédités.

Disponibilité des données: toutes les données pertinentes se trouvent dans le papier et ses fichiers d'informations complémentaires.

Financement: Cette étude a été soutenue par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, et l'Agence nationale de santé publique: <http://anrs.fr/fr> (subvention ANRS-2019-1 approuvée par BL). Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la

préparation du manuscrit.

Intérêts concurrents: les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents.

introduction

L'infection par le virus du papillome humain (HPV) est l'infection virale sexuellement transmissible (IST) la plus répandue dans le monde et les génotypes de HPV à haut risque (HR-HPV), en particulier HPV-16 et HPV-18, sont responsables de 5,2% de tous les cancers dans le monde et 7,7 % de tous les cancers dans les pays en développement [1 - 3]. La plupart des types génitaux de HR-HPV se regroupent dans les espèces $\alpha 7$ (HPV-18, -45 et -68) et $\alpha 9$ (HPV-16, -31, -33, -35, -52 et -58) [4 - 6].

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer du col de l'utérus tuera chaque année environ un demi-million de femmes d'ici la prochaine décennie, principalement en Afrique subsaharienne où le cancer du col de l'utérus est actuellement le premier cancer féminin dans plusieurs pays, principalement aggravé par le VIH. épidémie [7 - 9]. Ainsi, le cancer du col de l'utérus est devenu progressivement l'un des principaux défis de santé publique à surmonter en Afrique subsaharienne [10].

La vaccination prophylactique des jeunes filles de moins de 14 ans avec le vaccin Gardasil-9[®] sûr et très efficace (Merck & Co. Inc., Kenilworth, NJ, USA) contenant des VLP de HPV-6 et HPV-11, ainsi que deux $\alpha 7$ (HPV-18 et HPV-45) et cinq $\alpha 9$ (HPV-16, -31, -33, -52 et -58) HR-HPV, constituent en fait l'une des principales stratégies contre le cancer du col de l'utérus [10 - 18]. En plus des mesures de prévention secondaire, les femmes adultes sexuellement actives de plus de 15 ans peuvent également être éligibles à la vaccination de rattrapage contre le VPH [10 , 19 - 22].

La plupart des immigrantes africaines de première génération vivant en Europe ont commencé leur vie sexuelle dans leur pays d'origine et pourraient avoir un profil infectieux reflétant l'épidémiologie de leur pays d'origine où l'infection cervicale HR-HPV est très répandue [23] et exacerbée par la synergie dite «syndémique» jouée par l'épidémie de VIH et les autres IST [24]. Ces femmes présentent des prévalences génitales HR-HPV plus élevées que la population féminine européenne [25 , 26]. En outre, les femmes immigrées africaines sont soumises à réduire l'initiation et l'achèvement du vaccin contre le VPH [27 - 30], et ils sont moins un dépistage du cancer du col utérin dans leur vie que les femmes nées en Europe [31, 32].

Dans l'ensemble, les femmes adultes immigrées africaines vivant en Europe, en particulier celles infectées par le VIH, semblent présenter un risque très élevé de développer un cancer du col de l'utérus et la vaccination de rattrapage contre le VPH chez ces femmes constitue donc une stratégie complémentaire très prometteuse pour la prévention du col de l'utérus. cancer [20 - 22]. Cependant, on ne sait toujours pas si la vaccination de rattrapage contre le VPH des immigrantes qui sont sexuellement actives depuis un certain temps au moment de l'introduction du vaccin serait faisable et bénéfique. Actuellement, la Haute Autorité de Santé (HAS) comme beaucoup d'autres pays d'Europe, ne recommande la prévention secondaire que pour les femmes de 25 à 65 ans sans vaccination de rattrapage contre le VPH [33 , 34].

Une infection primaire par le VPH induit à la fois des réponses humorales cytotoxiques des cellules T CD8 + et des réponses humorales dérivées des cellules B [35]. Ces deux bras de la réponse immunitaire aident à contrôler et à éliminer l'infection au VPH, la réponse anticorps naturelle dérivée des lymphocytes B représentant la principale barrière pour prévenir une nouvelle infection au VPH [35]. Les réponses d'anticorps naturels dérivés des cellules B contre le VPH ont été décrites dans deux compartiments muqueux, y compris les sécrétions cervico-vaginales [36 - 38] et la salive [39], ainsi que dans le compartiment systémique [40 - 45]. Dans le compartiment cervico-vaginal, les IgG spécifiques du VPH sont 2,5 fois plus abondantes que les IgA spécifiques du VPH et les IgA sécrétoires (s-IgA) [46], comme démontré précédemment pour l'infection à VIH [47]. Ces résultats soulignent l'intérêt critique d'évaluer la réponse immunitaire IgG spécifique du VPH dans les sécrétions cervico-vaginales en tant que marqueur d'infections à VPH antérieures ou en cours. Quant à la muqueuse cervico-vaginale, les IgG circulantes spécifiques du HPV sont plus prédominantes et persistantes que les autres classes d'anticorps (IgA et IgM) [41 , 48 - 51]. La réponse IgG sérique spécifique au VPH reflète une infection antérieure avec un taux de séroconversion de 50 à 70% chez les femmes infectées [42 , 50] ou une infection virale persistante [48]. Les anticorps IgG spécifiques du HPV d'origine naturelle à partir de sérums positifs uniques étaient hautement spécifiques du génotype, tandis que dans les sérums multi-positifs, des anticorps à réaction croisée ont été observés à la fois dans et entre certains $\alpha 7$ (HPV-18 et -45) et $\alpha 9$ (HPV- 16, -31, -33, -52 et -58) [45]. La réponse immunitaire sérologique des IgG au VPH persiste dans le temps, elle est associée au nombre cumulé de partenaires sexuels à vie [50] et elle constitue le test sérologique «de référence» pour une infection ou une réinfection par le VPH passée ou en cours [41 , 50].

L'objectif de l'étude était d'aborder immunologiquement le problème de la vaccination de rattrapage contre le VPH chez les immigrées africaines de première génération vivant en France, qui constituent une population vulnérable et à haut risque d'infection par le VPH et de cancer du col de l'utérus. Les réponses immunitaires IgG contre les 7 HR-HPV contenus dans le vaccin Gardasil-9[®] et les réactivités croisées aux types de VPH $\alpha 7$ et $\alpha 9$ ont été évaluées dans une série prospective d'immigrantes de première génération, dans les compartiments systémique et génital et en relation. avec détection génitale de l'ADN du VPH, afin d'approcher la réponse immunitaire la plus persistante au VPH au cours d'une infection passée ou en cours et de prédire l'efficacité possible du vaccin prophylactique de rattrapage contre le VPH Gardasil-9[®] .

matériel et méthodes

Inscription, critères de sélection et population étudiée

La population étudiée était constituée de femmes immigrées africaines vivant en France recrutées pour l'étude *ImmiPap* de l'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales , Paris, France) (Fig.1). L'étude *ImmiPap* consiste en la description de l'épidémiologie moléculaire de l'infection génitale au VPH chez les femmes adultes immigrées de première génération originaires de pays où le VPH est endémique en Afrique subsaharienne et vivant en France, dans le but ultime de prévenir, diagnostiquer et guérir le cancer du col de l'utérus . Les femmes de l'étude ont bénéficié des recommandations de la HAS récemment révisées en 2019 pour le dépistage moléculaire primaire de l'infection génitale à HPV chez les femmes âgées de 25 à 65 ans [34]. L' *ImmiPap* L'étude se concentre enfin sur la vaccination prophylactique contre le VPH chez les femmes immigrées à haut risque de cancer du col de l'utérus.

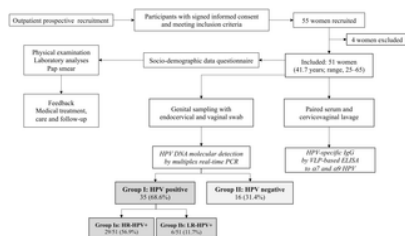


Fig 1. Organigramme de l'étude ImmiPap.

Trois échantillons biologiques ont été obtenus pour les analyses de l'étude, y compris un échantillon de sérum, un écouvillon génital d'endocervix et de parois vaginales et un lavage cervico-vaginal standardisé avec 3 ml de PBS. La détection de l'ADN du VPH a été réalisée sur l'acide nucléique extrait des sécrétions génitales prélevées sur écouvillon par multiplex Anyplex™ II PCR en temps réel HPV28 (Seegene, Séoul, Corée). Le groupe I de femmes étudiées a montré de l'ADN du HPV dans leurs sécrétions génitales, y compris l'ADN du HR-HPV avec ou sans LR-HPV associé (groupe Ia) ou exclusivement l'ADN du LR-HPV (groupe Ib); le groupe II de femmes de l'étude n'a pas montré d'ADN HPV détectable dans leurs sécrétions génitales. Le sérum apparié et la partie acellulaire des échantillons de lavage cervico-vaginal ont été analysés pour le sérum et les IgG génitales spécifiques du HPV, respectivement, en utilisant un test ELISA indirect basé sur des particules de type virus contre HR-HPV appartenant à α7 (HPV-18, -45 et -68) et α9 (HPV-16, -31, -33, -35, -52 et -58). ELISA: test d'immunosorbant lié à une enzyme; HR-HPV: HPV à haut risque; LR-HPV: HPV à faible risque.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.g001>

Les femmes africaines immigrées de première génération fréquentant le *Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic* (CeGIDD) du *Centre Hospitalier Régional d'Orléans* ont été intégrées prospectivement en 2019. Le CeGIDD est un service de consultation ambulatoire assurant VIH, IST, hépatites et la prévention, le dépistage et les soins du VPH pour la population adulte en général.

Les critères d'inclusion étaient une femme immigrée africaine de première génération selon l'Institut national français de la statistique et des études économiques [52], âgée de 25 à 65 ans, sexuellement active, n'ayant pas de troubles génitaux à l'examen physique, ayant signé le formulaire de consentement éclairé, après avoir entièrement rempli le questionnaire d'étude et fourni les échantillons sanguins et génitaux nécessaires aux études virologiques et immunologiques. Les critères d'exclusion incluaient l'âge de moins de 25 ans et de plus de 65 ans, ne souhaitant pas participer à l'étude ou répondre au questionnaire de données sociodémographiques et médicales en face à face.

Après avoir signé le formulaire de consentement éclairé, les femmes incluses dans l'étude ont été invitées à remplir un questionnaire en face à face qui comprenait des caractéristiques sociodémographiques et des données comportementales telles que l'âge, l'état matrimonial, la profession sociale, le niveau d'éducation, les antécédents d'IST, le VIH, statut ainsi que des caractéristiques de comportement sexuel telles que le nombre de partenaires sexuels à vie, la fréquence d'utilisation du préservatif et l'âge au premier rapport sexuel. Les femmes de l'étude ont été soumises à un examen physique avec des analyses de laboratoire appropriées si nécessaire, et à une cytologie de frottis de routine, comme recommandé par la HAS chez les femmes âgées de 25 à 65 ans pour la détection des lésions génitales liées au VPH [33]. Ils ont également bénéficié d'un dépistage gratuit des IST, dont le VIH, *Chlamydia trachomatis*, l'herpès génital et la syphilis. Toutes les femmes ont reçu une séance d'information sur le VIH, les IST et le cancer du col de l'utérus. Les femmes diagnostiquées positives pour toute IST ont reçu des soins adéquats.

Échantillons et traitement

Après avoir rempli le questionnaire, un clinicien a effectué un prélèvement génital de l'endocol et des parois vaginales à l'aide d'un écouvillon floqué (Copan Diagnostic Inc., Californie, USA), congelé à -80 ° C. Ensuite, les sécrétions cervico-vaginales entières (CVS) ont été collectées en utilisant un lavage vaginal standardisé, avec 3 mL de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), comme décrit précédemment [53]. Les échantillons, correspondant à une dilution d'environ 10 fois les sécrétions d'origine [53], ont été centrifugés pour éliminer les cellules, les débris et le mucus insoluble, avant d'être stockés à -80 ° C. Pour chaque femme, 5 ml de sang veineux ont été obtenus dans un tube sec, et le sérum a été récupéré pour être encore aliquoté dans 1,5 ml de cryotubes avant d'être stocké à -80 ° C.

Des échantillons génitaux et sériques congelés ont été transportés dans des blocs de glace congelés au laboratoire de virologie de l'hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France, pour des analyses virologiques et sérologiques.

La cytologie cervicale a été réalisée par des cytoscreeners et des pathologistes ignorant les résultats des tests HPV. Les résultats cytologiques ont été classés selon le système Bethesda 2001 [54].

Détection et génotypage du VPH

Un écouvillon génital de chaque femme incluse a été soumis à une extraction d'ADN en utilisant le kit DNeasy Blood and Tissue (Qiagen, CA, USA) et élué dans 100 µL de tampon d'éluion selon les instructions du fabricant. L'ADN du HPV génital a été détecté dans l'ADN total élué d'un écouvillon vaginal et génotypé en utilisant le test PCR multiplex en temps réel Anyplex™ II HPV28 (Seegene, Séoul, Corée du Sud), comme décrit précédemment [55].

Production de particules de type virus du papillomavirus humain

Les VLP pour neuf génotypes de HPV (HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-45, HPV-52, HPV-58 et HPV-68) ont été produits à l'aide de vecteurs plasmidiques biscistroniques (p16sheLL, p18sheLL, p31sheLL, pVITRO-HPV33L1L2, p35sheLL, p45sheLL, p52sheLL, p58sheLL et pVITRO-HPV68L1L2) incorporant chacun, une copie de la protéine de capsid L1 majeure et la protéine de capsid mineure L2 codée pour chacun des neuf gènes de capsid HPV décrits auparavant [56]. Plasmides p16sheLL, p18sheLL, p45sheLL, p52sheLL et p58sheLL étaient un cadeau de John Schiller (Addgene plasmide # 37320; # 37321; # 37322; # 37323; # 46950; # 37324) [57 - 60]. Alors que le plasmide p35sheLL était un don de Simon Beddows (Addgene plasmid # 40626) [61] et pVITRO-HPV33L1L2 et pVITRO-HPV68L1L2 ont été offerts par Richard Roden (plasmide Addgene n° 52493 et n° 52587) [62]. Tous les plasmides étaient disponibles dans le référentiel de plasmides, Addgene (www.addgene.org).

La production de stocks de VLP a été réalisée comme décrit précédemment [56] en utilisant le protocole de production de vecteurs papillomavirus (<https://ccrod.cancer.gov/confluence/display/LCOTF/PseudovirusProduction>) édité par le laboratoire d'oncologie cellulaire du Center for Cancer Recherche (Institut national du cancer, Institut national de la santé, Rockville Pike, Bethesda, Maryland, États-Unis). En bref, 293 cellules TT ont été transfectées avec chacun des vecteurs plasmidiques L1 / L2 et incubées pendant 72 heures à + 37 ° C. Les cellules ont ensuite été lysées dans un tampon (0,5% Nonidet TM P 40 Substitute / 1X PBS, Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA) avant d'être soniqué 3 fois pendant des cycles de 15 secondes pour briser la membrane nucléaire et ainsi libérer les VLP. Les extraits nucléaires obtenus ont été purifiés par ultracentrifugation à 30 500 tr / min (rotor SW 32 Ti Swinging-Bucket, Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA) pendant 26 heures à + 4 ° C dans un gradient de chlorure de césium (CICs). La fraction contenant les VLP a été récupérée et diluée dans 300 µL de solution saline tamponnée au phosphate (DPBS) de Dulbecco (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) et stockée à + 4 ° C avant d'être utilisée pour des analyses sérologiques. Comme recommandé par Buck et Thompson [56], le Pierce TM Le kit BCA Protein Assay (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) contenant différents standards d'albumine sérique bovine (BSA) a été utilisé pour estimer la quantité de VLP produites à partir de chacun des 9 génotypes de HPV. La quantité de chaque VLP en nanogramme par millilitre (ng / ml) a été déduite de la courbe standard BSA à 562 nm. L'anticorps anti-HPV16-L1 [CamVir 1, ab69] (Abcam, Cambridge, UK) a été utilisé comme contrôle qualité pour garantir la spécificité des VLP-16 et -31, ainsi que la non-réactivité croisée des autres VLP avec anticorps spécifique du HPV-16 et des génotypes phylogénétiquement proches. De même, l'anticorps anti-HPV18-L1 [abx110595] (Abnova Ltd, Cambridge, Royaume-Uni) a été utilisé comme contrôle de qualité pour VLP-18. Enfin, l'anticorps anti-HSV-1 / HSV-2 (herpes simplex virus type 1/2 glycoprotein B) (ABIN457436, Antibodies-online, GmbH, Aachen,

ELISA IgG à base de VLP

Un test immuno-enzymatique indirect (ELISA) basé sur la VLP a été réalisé sur le sérum apparié et la partie acellulaire du lavage vaginal de chaque femme incluse. En bref, une plaque de microtitration ELISA 96 puits (NUNC F96 MaxiSorp TM, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) ont été enduits de 100 µL de PBS contenant 200 ng de chaque VLP purifié (VLP-16, VLP-18, VLP-31, VLP-33, VLP-35, VLP-45, VLP -52, VLP-58 et VLP-68) et incubé pendant une nuit à + 4 ° C. Chaque puits a été bloqué avec 200 µL de PBS contenant 1% de sérum bovin foetal (Dominique Dutscher SAS, Brumath, France) pendant 1 heure à température ambiante et décanté vigoureusement pour éliminer les antigènes en excès et non enrobés. Le sérum et les lavages génitaux appariés de chaque femme ont ensuite été dilués (1:10 et 1: 100 pour le lavage génital et le sérum, respectivement) dans du PBS et chargés dans les puits correspondants pendant une période d'incubation de 1 heure dans l'obscurité, à +37 ° C. Après chaque étape d'incubation, la plaque a été lavée 4 fois avec du PBS contenant 0,1% de Tween [®] 20 (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, États-Unis). Ensuite, la plaque a été incubée à + 37 ° C, dans l'obscurité, pendant 1 heure avec un anticorps monoclonal anti-IgG de souris conjugué à la peroxydase de raifort (HRP) [ab7499] (Abcam, Cambridge, UK) dilué dans du PBS (1 : 6000, comme recommandé par le fabricant) afin de détecter les IgG sériques et génitales spécifiques de chaque VLP. Après les étapes d'incubation et de lavage, 100 µL de substrat enzymatique [peroxyde d'hydrogène (H₂ O₂) Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA] et de chromogène (ortho-phénylènediamine, Sigma-Aldrich) ont été ajoutés dans les puits et les plaques ont été placés dans l'obscurité pendant une période d'incubation finale de 30 minutes pour permettre le développement de la couleur. Les réactions ont été arrêtées avec 0,1 M d'acide sulfurique (H₂ SO₄, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) et la densité optique (DO) a été lue entre 450 et 620 nm sur un lecteur de microplaques (ETIMAX 3000, DiaSorin, Saluggia, Italie). Tous les échantillons ont été testés en triple pour chaque type de VLP.

Les valeurs seuils de positivité pour définir la séropositivité IgG spécifique au HPV ont été calculées indépendamment pour chaque type de HPV en analysant les valeurs de DO moyennes obtenues à partir de sérums d'enfants selon l'algorithme de coupure recommandé par le HPV LabNet global (valeur DO moyenne d'un panel de sérum de contrôle négatif plus 3 SD) [63 , 64].

Un panel de sérums de 20 enfants français d'origine aveugle et âgés de moins de 5 ans a été utilisé comme contrôle négatif pour les tests sérologiques. De plus, un pool de sérums d'individus ayant reçu les trois doses de vaccin Gardasil-9 [®] (Merck & Co. Inc., NJ, USA) a constitué le contrôle positif dans les dosages sérologiques pour chacun des sept types HR-HPV ciblés le vaccin Gardasil-9 [®] (VLP des HPV-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52 et -58).

Production de pseudovirions du virus du papillome humain

La production de pseudovirions à base de HPV L1 et L2 (PsV) a été adaptée du protocole de production de vecteurs papillomavirus du Laboratoire d'oncologie cellulaire du Center for Cancer Research, comme décrit ci-dessus pour la production de VPL et avec de légères modifications. Les vecteurs plasmidiques biscistroniques p16sheLL, p18sheLL, p31sheLL, pVITRO-HPV33L1L2, p45sheLL et pVITRO-HPV68L1L2 ont été utilisés pour la construction de HPV-16, -18, -31, -33, -45 et -68-PsV, respectivement. De plus, chaque PsV incorpore un plasmide rapporteur codant pour la luciférase (vecteur Promega TM pGL4.10 [luc2], Promega, Madison, Wisconsin, USA) [61].

En bref, des cellules 293TT (2 x 10⁶ cellules) ont été cultivées dans du milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) (Thermo Fisher Scientific) complété avec 10% de FBS, 100 UI / ml de pénicilline et 100 µg / ml de streptomycine Gibco, USA) et 50 µg / mL de Fungizone TM Amphotéricine B (Thermo Fisher Scientific) dans un flacon F75 (75 cm²) jusqu'à ce que la confluence des cellules atteigne 40–50%. Par la suite, 17 µg de chacun des vecteurs plasmidiques L1 / L2 et 17 µg du plasmide rapporteur pGL4.10 [luc2] ont été ajoutés à 100 µL de polyéthylèneimine (PEI) (Sigma-Aldrich) et 4,9 ml de DMEM non supplémenté (Thermo Fisher Scientific) et conservé à température ambiante jusqu'à 30 minutes pour permettre la formation d'un complexe de transfection. Le milieu de croissance a été complètement retiré du F75, les cellules ont été doucement lavées 293TT avec du DPBS et le mélange plasmide / PEI a ensuite été ajouté goutte à goutte aux cellules et la couche F75 a été placée à 37 ° C dans un CO₂ incubateur. Après 4 heures, 10 mL de DMEM supplémenté ont été ajoutés aux cellules qui ont ensuite été placées dans le CO₂ incubateur pendant 8 heures à + 37 ° C. Le milieu de croissance a été remplacé par du milieu frais et les cellules ont encore été incubées pendant 60 heures pour permettre un rendement élevé de production de pseudovirions. Après une durée totale de transfection de 72 heures, les cellules transfectées par 293TT ont été récoltées, lavées et mises en culot par centrifugation (5000 x g pendant 10 minutes à + 4 ° C). Le culot de cellules a ensuite été ajouté dans un tampon de lyse (0,5% ^{de} substitut Nonidet TM P40 / PBS 1X, Sigma-Aldrich) avant d'être soniqué 3 fois pendant des cycles de 15 secondes pour briser la membrane nucléaire et ainsi libérer des PsV libres dans le tampon. L'extrait nucléaire de chaque PsV a été incubé pendant 24 heures dans 5% CO₂ à + 37 ° C pour la maturation du pseudovirion avant d'être refroidi sur glace pendant 5 minutes et clarifié par centrifugation (5000xg pendant 10 minutes à + 4 ° C). La solution contenant des PsV matures a été aliquotée, annotée et conservée à -70 ° C avant d'autres analyses.

Pour évaluer l'infektivité des pseudovirions, l'expression linéaire du gène rapporteur et pour effectuer le titrage des stocks de pseudovirions, des cellules COS-7 ont été cultivées (10⁴ cellules / puits) dans du DMEM supplémenté en plaques 96 puits (Thermo Fisher Scientific) dans 5% CO₂ à + 37 ° C jusqu'à ce que la confluence cellulaire soit de 40 à 50%. Les cellules ont été

transduites en remplaçant le milieu de culture par du DMEM frais non supplémenté contenant des dilutions en série de cinq fois des solutions mères de pseudovirions précédemment produites et incubées à + 37 ° C. Un puits contenant 1 µg de pGL4.10 [Luc2] a été constitué comme contrôle positif et un autre, le contrôle cellulaire pour la luminescence de fond (pas de PsV ni de plasmide rapporteur) a également été constitué. Après une période d'incubation de 3 heures, 100 µL de milieu de croissance ont été ajoutés à chaque puits et les cellules COS-7 transduites ont été incubées pendant 48 heures à + 37 ° C dans 5% de CO₂. Ensuite, le milieu de croissance a été retiré et les cellules COS-7 transduites ont été lavées avec du DPBS et incubées à l'obscurité, pendant 15 minutes dans 100 µL de Pierce™ Solution de test Firefly Luciferase One-Step Glow (Thermo Fisher Scientific). Les lysats de cellules obtenus ont été récoltés et transférés sur une microplaque blanche à 96 puits LumiNunc™ (Thermo Fisher Scientific) et l'activité enzymatique luciférase a été mesurée en utilisant l'ascension Luminoskan (Thermo Fisher Scientific) après avoir ajouté 50 µL de substrat luciférine à chaque puits. Une dilution de pseudovirions qui a donné au moins 80% de la luminescence du témoin positif, après ajustement avec la luminescence de fond, a été choisie comme appropriée et donc choisie comme dilution de travail pour les expériences de neutralisation.

Test de neutralisation des pseudovirions à base de HPV L1 et L2

Un sous-ensemble de quatre échantillons appariés de sérum et de sécrétions cervico-vaginales a été sélectionné au hasard dans l'étude dont les échantillons de sérum et génitaux étaient en quantité suffisante pour subir un test de neutralisation à base de pseudovirion (PBNA).

Pour les PBNA, les IgG totales ont été purifiées à partir d'échantillons de lavage de sérum et de sécrétions cervico-vaginales appariés de chaque femme sélectionnée. Ainsi, pour chaque femme, 6 échantillons ont été obtenus [sérum et CVS d'origine, IgG sériques purifiées (IgG sériques), IgG génitales purifiées (IgG génitales), sérum et CVS appauvris en IgG]. La purification des IgG à partir de sérums biologiques appariés et de CVS a été réalisée à l'aide du kit de dépistage des plaques Protein A Splin pour IgG (Thermo Fisher Scientific) qui donne un rendement élevé en IgG purifiées, tel qu'évalué par une validation supplémentaire à l'aide du test de protéines Pierce™ BCA (Thermo Fisher Scientific) (pas montré).

Le sérum et le CVS d'origine, ainsi que les IgG sériques purifiées, les IgG génitales purifiées, et le sérum et le CVS appauvris en IgG, ont été testés pour la détection des anticorps neutralisants. En bref, les cellules COS-7 ont été pré-plaquées (10⁴ cellules / puits) dans du DMEM supplémenté dans des plaques à 96 puits et incubées 24 heures dans 5% de CO₂ à + 37 ° C. Chaque échantillon et la solution de travail PsV correspondante ont tous deux été dilués dans le même tube, dans du DMEM non supplémenté, pour atteindre leur facteur de dilution de travail correspondant. Le mélange a été doucement homogénéisé et maintenu à température ambiante pendant 10 minutes et 50 µl du mélange ont été ajoutés goutte à goutte à chaque puits après avoir retiré le milieu de croissance de la couche COS-7. Pour éviter une réactivité non spécifique, la dilution finale de chaque échantillon original et dérivé était de 1: 100. Les cellules infectées ont été cultivées pendant une nuit à + 37 ° C et ensuite alimentées avec 100 µl de DMEM supplémenté. Après 24 heures supplémentaires de croissance à + 37 ° C, le milieu a été éliminé et les cellules ont été lavées avec du DPBS et incubées à l'obscurité, pendant 15 minutes dans 100 µL de Pierce™ Solution de test Firefly Luciferase One-Step Glow (Thermo Fisher Scientific). Les lysats de cellules ont été récoltés et transférés sur des microplaques blanches à 96 puits LumiNunc™ et l'activité enzymatique luciférase a été mesurée comme décrit ci-dessus. Un puits témoin négatif (pas d'inhibition du signal luminescent) contenant 1 µg de pGL4.10 [Luc2] et un puits contenant uniquement des cellules COS-7 (pas de PsV ni de plasmide rapporteur) pour le témoin de luminescence de fond, ont été constitués. L'inhibition du signal de luminescence > 80% a été considérée comme la neutralisation efficace de la transduction PsV des cellules COS-7. Un pool de sérums d'individus ayant reçu les trois doses de Gardasil-9® le vaccin (Merck & Co. Inc.) a constitué le témoin positif pour les tests de neutralisation (inhibition du signal de luminescence > 80%). Toutes les expériences ont été réalisées en triple.

analyses statistiques

Les moyennes et écarts types (ET) ont été calculés pour les variables quantitatives et les proportions pour les variables qualitatives. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer la séroréactivité moyenne pour chaque type de VPH entre les femmes. Le test des rangs signés de Wilcoxon (variables quantitatives) et le test du chi carré de McNemar (variables qualitatives) ont été utilisés pour comparer les réactivités moyennes des IgG et les prévalences de chaque IgG spécifique du VPH entre des échantillons de sérum et cervico-vaginal appariés.

Déclaration éthique

Cette étude faisait partie de l'étude *ARNS-ImmiPap* et le comité scientifique du *Centre Hospitalier Régional d'Orléans* a formellement approuvé l'étude. Toutes les femmes incluses ont donné leur consentement éclairé et signé pour participer à l'étude. En outre, les personnes vaccinées qui ont fourni du sérum comme contrôle positif ont également donné leur consentement éclairé et signé permettant l'utilisation de leur sang pour les analyses biologiques de cette étude. Enfin, nous avons également obtenu des parents des 20 enfants dont les sérums ont été utilisés comme témoins négatifs, une autorisation éclairée et signée permettant l'utilisation du sang de leurs enfants pour les analyses biologiques de cette étude.

Résultats

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population étudiée

Au total, 55 femmes immigrées africaines de première génération (âge moyen, 41,7 ans; fourchette: 25 à 65 ans) vivant en France pendant 10,7 ans en moyenne (fourchette de 1 à 32 ans) ont été recrutées de manière prospective ([tableau 1](#)). Quatre d'entre eux ont été exclus en raison de menstruations au moment de l'inscription. Enfin, 51 femmes répondant aux critères d'inclusion ont été incluses. Le groupe I de femmes de l'étude (68,6%, 35/51) a montré de l'ADN du HPV dans leurs sécrétions génitales, y compris l'ADN du HR-HPV associé ou non à un HPV à faible risque (LR-HPV) (groupe Ia) ou exclusivement LR- ADN HPV (groupe Ib); le groupe II de femmes de l'étude (31,4%, 16/51) n'a pas montré d'ADN HPV détectable dans leurs sécrétions génitales ([tableau 1](#)).

	All study women (N = 340)	Women with genital HPV DNA (group (N = 138)	Women without genital HPV DNA (group (N = 202)
Age [mean, (range), years]	41.7 (23–65)	42.8 (28–65)	39.6 (23–59)
Time of stay in France [mean, (range), years]	10.7 (1–32)	9.0 (1–32)	13.4 (1–25)
Marital status			
Single [n (%)]	20 (5.9%)	13 (9.4%)	39 (19.3%)
In couple [n (%)]	29 (8.0%)	17 (12.3%)	1 (0.5%)
Divorced [n (%)]	7 (2.0%)	4 (2.9%)	1 (0.5%)
Widowed [n (%)]	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Employment status			
Employed [n (%)]	19 (5.3%)	11 (8.0%)	9 (4.5%)
Unemployed [n (%)]	29 (8.0%)	22 (16.0%)	7 (3.5%)
Student [n (%)]	3 (0.9%)	2 (1.5%)	1 (0.5%)
Sexual behavior			
Age at first sexual intercourse [mean, (range), years]	18.1 (12–25)	18.1 (12–25)	18.1 (12–25)
Number of sexual partners in the last year [mean, (range)]	1.1 (1–2)	1.1 (1–2)	1.1 (1–2)
Condom use			
Always [n (%)]	6 (1.8%)	3 (2.2%)	3 (1.5%)
Occasionally [n (%)]	30 (8.8%)	19 (13.8%)	11 (5.5%)
Seldom [n (%)]	15 (4.4%)	11 (8.0%)	4 (2.0%)
Never [n (%)]	38 (11.2%)	27 (19.6%)	11 (5.5%)
Sexual history of sexually transmitted infections* [n (%)]	3 (0.9%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
Cervical cytological results			
Normal cytology [n (%)]	67 (19.4%)	28 (20.3%)	39 (19.3%)
LSIL [n (%)]	6 (1.8%)	5 (3.6%)	1 (0.5%)
HSIL [n (%)]	2 (0.6%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques, statut sérologique VIH, antécédents d'infections sexuellement transmissibles et résultats cytologiques cervicaux chez les femmes de l'étude, selon la présence ou l'absence d'ADN de HPV détecté par PCR multiplex en temps réel dans les sécrétions cervico-vaginales prélevées sur écouvillon.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.t001>

La population étudiée était principalement constituée de femmes infectées par le VIH (72,5%; 37/51) tandis que 27,5% étaient séronégatives. Les femmes célibataires (45,1%) étaient plus représentées que les femmes vivant en couple avec un partenaire masculin (39,3%). Seulement un tiers (37,2%) des femmes ont déclaré avoir un emploi rémunéré, tandis que plus de la moitié d'entre elles (56,9%) étaient au chômage, y compris une minorité (5,9%) d'étudiants. Aucun des élèves inclus n'était infecté par le VIH ([tableau 2](#)). La majorité des femmes ont commencé leur vie sexuelle à 18,1 ans (12 à 25 ans) et toutes, sauf 3, ont déclaré avoir commencé leur vie sexuelle dans leur pays d'origine, bien avant de s'installer en France. La plupart des femmes ont déclaré avoir eu en moyenne 1,1 partenaire sexuel (extrêmes: 1 à 2) au cours des 12 derniers mois. La plupart des femmes utilisaient généralement des préservatifs à l'occasion (58,9%); près d'un tiers (29,4%) des femmes de l'étude n'ont jamais utilisé de préservatif; et seule une minorité utilisait le préservatif (11,7%) de façon constante. Les femmes infectées par le VIH ont signalé une utilisation irrégulière ou non du préservatif plus fréquemment que les femmes non infectées (P < 0,05) ([Tableau 2](#)). La grande majorité des femmes étudiées étaient exemptes d'IST (94,1%), tandis que seule une minorité (5,9%) a signalé des antécédents d'IST. Enfin, la plupart des femmes ont montré des résultats cytologiques normaux (84,4%) et seulement 8 (15,7%) femmes ont présenté une cytologie anormale dont 6 femmes avec une lésion épidermoïde intraépithéliale de bas grade (LSIL), et 2 avec une lésion intraépithéliale squameuse de haut grade (HSIL). Les femmes excrétaient l'ADN génital du VPH ont montré une tendance à héberger plus fréquemment des résultats cytologiques anormaux (7 cas, 20,0%) que les femmes sans ADN génital HPV (1 cas, 6,3%), mais la différence n'était pas significative. Fait intéressant, les deux cas de HSIL ont été observés dans le groupe I de femmes porteuses d'ADN génital HPV.

	HPV positive women (N = 138)	HPV negative women (N = 202)	P**
Age [mean, (range), years]	41.7 (25–65)	42.8 (28–65)	NS
Time of stay in France [mean, (range), years]	10.7 (1–32)	9.0 (1–32)	NS
Marital status			
Single [n (%)]	14 (10.1%)	9 (4.5%)	0.057
In couple [n (%)]	17 (12.3%)	1 (0.5%)	NS
Divorced [n (%)]	4 (2.9%)	1 (0.5%)	NS
Widowed [n (%)]	1 (0.7%)	0 (0.0%)	NS
Employment status			
Employed [n (%)]	17 (12.3%)	9 (4.5%)	0.09
Unemployed [n (%)]	21 (15.2%)	6 (3.0%)	NS
Student [n (%)]	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0.013
Sexual behavior			
Age at first sexual intercourse [mean, (range), years]	18.1 (12–25)	18.1 (12–25)	
Number of sexual partners in the last year [mean, (range)]	1.1 (1–2)	1.1 (1–2)	
Condom use			
Always [n (%)]	6 (4.3%)	0 (0.0%)	NS
Occasionally [n (%)]	17 (12.3%)	11 (5.5%)	0.0027
Seldom [n (%)]	15 (10.9%)	0 (0.0%)	0.0055
Never [n (%)]	23 (16.7%)	17 (8.4%)	NS
Sexual history of sexually transmitted infections* [n (%)]	2 (1.5%)	1 (0.5%)	NS
Cervical cytological results			
Normal cytology [n (%)]	31 (22.5%)	39 (19.3%)	NS
LSIL [n (%)]	3 (2.2%)	1 (0.5%)	NS
HSIL [n (%)]	2 (1.5%)	0 (0.0%)	NS
Genital HPV infection [n (%)]			
HPV DNA	27 (19.6%)	0 (0.0%)	NS
HR-HPV	26 (19.0%)	0 (0.0%)	NS
Multiple HR-HPV	6 (4.4%)	0 (0.0%)	NS
HPV-specific IgG response in systemic and cervicovaginal compartments [n (%)]			
Systemic compartment			
HR-HPV-specific IgG reactivity	34 (24.6%)	12 (6.0%)	NS
Multiple HR-HPV-specific IgG reactivity	30 (21.7%)	9 (4.5%)	NS
IgG reactivity against at least 3 HR-HPV types	26 (18.9%)	7 (3.5%)	NS
IgG reactivity against at least 6 HR-HPV types	22 (16.0%)	7 (3.5%)	NS
IgG reactivity against all 9 HR-HPV types	17 (12.3%)	3 (1.5%)	NS
Cervicovaginal compartment			
HR-HPV-specific IgG reactivity	33 (23.9%)	10 (5.0%)	NS
Multiple HR-HPV-specific IgG reactivity	29 (21.0%)	8 (4.0%)	NS
IgG reactivity against at least 3 HR-HPV types	20 (14.5%)	6 (3.0%)	NS
IgG reactivity against at least 6 HR-HPV types	12 (8.7%)	4 (2.0%)	0.02
IgG reactivity against all 9 HR-HPV types	7 (5.1%)	2 (1.0%)	NS

Tableau 2. Caractéristiques des femmes de l'étude en fonction de leur statut sérologique VIH.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.t002>

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes I et II pour les résultats sociodémographiques et cliniques (non illustrés).

Aucune femme de l'étude n'a été vaccinée contre l'infection par le VPH et toutes n'avaient jamais subi de cytologie de frottis cervical avant l'inclusion de l'étude. En outre, toutes les femmes de l'étude ont rapporté n'avoir jamais été dépistées pour la détection moléculaire primaire de l'ADN du VPH dans leurs sécrétions génitales.

Détection et génotypage de l'ADN du VPH

Le [tableau 3](#) résume la distribution des génotypes du VPH chez les femmes étudiées. Plus des deux tiers (68,6%, 35/51) des femmes portaient de l'ADN génital HPV (groupe I), dont 56,8% (29/51) portaient l'ADN génital HR-HPV (groupe Ia) et une minorité (11,7%, 6 / 51) ADN génital LR-HPV (groupe Ib). Près d'un tiers (31,4%; 16/51) n'ont montré par biologie moléculaire aucun ADN

HPV dans leurs sécrétions génitales (groupe II). Des profils d'infection génitale au VPH avec plusieurs génotypes de VPH ont été observés chez environ un quart des femmes de l'étude (23,5%), avec une moyenne de 2,1 HR-HPV (intervalle, 1 à 4) par échantillon d'écouvillon génital. Le $\alpha 7$ HR-HPV-68 était le génotype le plus fréquemment détecté (19,6%), suivi par le $\alpha 9$ HR-HPV-58 (13,7%). HR-HPV-16 et HR-HPV-18 ont été respectivement détectés chez 7,8% et 9,8% des femmes de l'étude. En dehors du Gardasil-9[®] vaccin de type HPV-31 détecté chez 7,8% des femmes, chacun des autres types Gardasil-9[®] (HPV-6, HPV-11, HPV-33, HPV-45 et HPV-52) n'a été détecté que chez un (1,9%) femme. À l'exception du HPV-51 (7,8%), les autres types de HR-HPV non ciblés par le vaccin Gardasil-9[®] (HPV-35, HPV-39, HPV-56 et HPV-59) ont été rarement observés.

Tableau 3: Réponse immunitaire des IgG spécifiques du VPH dans les compartiments systémique et cervico-vaginal, correspondance entre les types de VPH dans les sécrétions génitales et les réactivités sériques ou cervico-vaginales IgG et réactivité croisée des IgG sériques ou cervico-vaginales spécifiques du VPH contre des types de VPH différents de l'ADN cervico-vaginal détecté du VPH, parmi les femmes de l'étude avec une détection positive de l'ADN du VPH dans leurs sécrétions cervico-vaginales (groupe I; N = 35), y compris les femmes avec un ADN HR-HPV (groupe Ia; N = 29) et les femmes avec un ADN LR-HPV (groupe Ib; N = 6), et chez les femmes avec une détection négative de l'ADN du VPH dans leurs sécrétions cervico-vaginales (groupe II; N = 16).

Tableau 3. Réponse immunitaire des IgG spécifiques du VPH dans les compartiments systémique et cervico-vaginal, correspondance entre les types de VPH dans les sécrétions génitales et les réactivités sériques ou cervico-vaginales IgG et réactivité croisée des IgG sériques ou cervico-vaginales spécifiques du VPH contre des types de VPH différents de l'ADN cervico-vaginal détecté du VPH, parmi les femmes de l'étude avec une détection positive de l'ADN du VPH dans leurs sécrétions cervico-vaginales (groupe I; N = 35), y compris les femmes avec un ADN HR-HPV (groupe Ia; N = 29) et les femmes avec un ADN LR-HPV (groupe Ib; N = 6), et chez les femmes avec une détection négative de l'ADN du VPH dans leurs sécrétions cervico-vaginales (groupe II; N = 16).

Les cas gris du groupe Ia correspondent à la concordance entre les types d'ADN HR-HPV et les IgG sériques ou cervico-vaginales spécifiques du HPV.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.t003>

Réponse immunitaire IgG sérique spécifique au VPH

Le **tableau 3** résume les réponses immunitaires IgG humorales sériques et vaginales contre les types HR-HPV $\alpha 7$ et $\alpha 9$ chez les femmes de l'étude.

Dans le compartiment systémique, la grande majorité des femmes (90,2%; n = 46) présentaient des réponses IgG sériques contre au moins un type $\alpha 7$ / $\alpha 9$ HR-HPV, alors que seulement cinq femmes (9,8%) étaient séronégatives pour tous les types de HPV étudiés. Les profils de séropositivité à plusieurs types de HPV étaient fréquents (76,5%), en moyenne contre 7,1 types de VLP-HPV (extrêmes, 2 à 9) par femme. Près de la moitié des femmes (43,1%) étaient séropositives pour les neuf types de VPH. La **Fig 2A** représente les réponses IgG sériques spécifiques du HPV $\alpha 7$ et $\alpha 9$ des femmes de l'étude. Dans l'ensemble, les femmes étaient majoritairement séropositives pour les types de VPH $\alpha 9$, les IgG sériques contre le VPH-31 (80,4%) étant la réactivité spécifique au VPH la plus répandue, suivies des IgG contre le VPH-16 (76,5%), le VPH-52 (68,6%) et HPV-58 (60,8%). Les IgG sériques anti-HPV-18 ont été détectées chez 58,8% des femmes, suivies des IgG anti-HPV-68 (56,8%), HPV-45 (56,8%), HPV-35 (54,9%) et HPV-33 (45,1%). Il n'y avait pas de différence significative dans la réactivité systémique des IgG entre les femmes infectées par le VIH et non infectées (**tableau 2**).

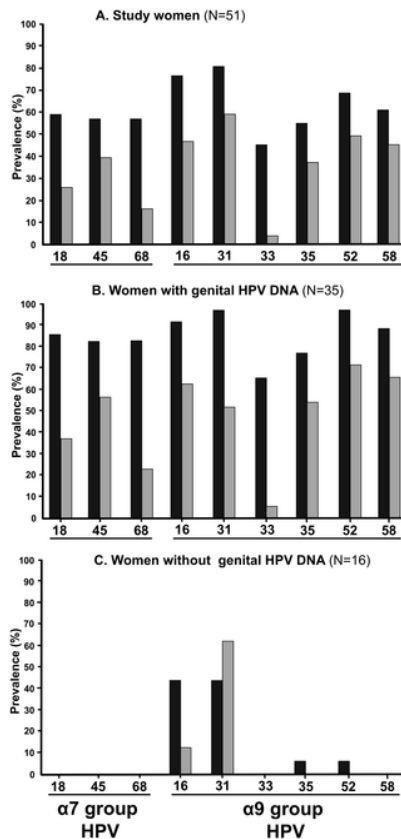


Fig 2. Prévalence des réactivités des IgG aux types de HPV $\alpha 7 / \alpha 9$ dans le sérum apparié (cases noires) et les sécrétions cervico-vaginales (cases grises) selon la présence d'ADN génital de HPV.

A. Ensemble de la population étudiée de femmes africaines immigrées de première génération (N = 51); **B.** Femmes ayant une détection positive de l'ADN du VPH dans leur appareil génital (groupe I; N = 35); **C.** Femmes dont la détection de l'ADN du VPH cervico-vaginal est négative (groupe II; N = 16).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.g002>

Les réponses IgG sériques spécifiques au VPH ont été plus fréquemment détectées chez les femmes atteintes de VPH génital (groupe I) que chez les femmes sans VPH génital (groupe II) [groupe I: 100% (35/35) *par rapport au* groupe II: 68,7% (11/16); $P = 0.002$] (Fig 3). De plus, le nombre moyen de réactivités des IgG sériques aux types $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV était significativement plus élevé chez les femmes du groupe I que chez celles du groupe II (groupe I: 7,7 types HR-HPV par femme, extrêmes: 1 à 9, *versus* groupe II: 1,0 type HR-HPV par femme, intervalle: 0 à 2; $P < 0.001$) (Fig. 2B et 2C). Fait intéressant, alors que toutes les femmes (100%) appartenant au groupe I étaient séropositives contre au moins un type HR-HPV, un tiers (31,3%, 5/16) des femmes du groupe II étaient séronégatives pour tous les HR-HPV étudiés.

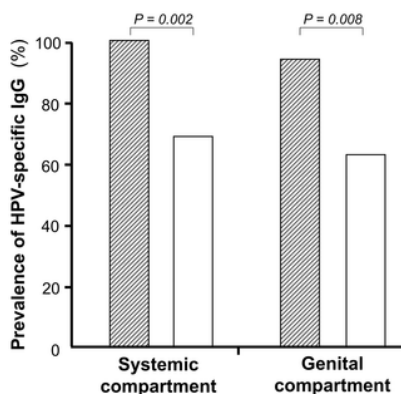


Fig 3. Prévalence des réactivités des IgG aux types de HPV $\alpha 7 / \alpha 9$ dans les sécrétions sériques et cervico-vaginales appariées chez les femmes de l'étude avec une détection positive de l'ADN du HPV dans leur appareil génital (groupe I; N = 35) (cases noires hachurées), et chez les femmes avec une détection négative de l'ADN du VPH cervico-vaginal (groupe II; N = 16) (cases blanches).

Les prévalences de réactivités IgG spécifiques du VPH par ELISA à base de particules de type virus dans le compartiment systémique et génital étaient plus élevées chez les femmes porteuses d'ADN du VPH que chez les femmes sans VPH cervico-vaginal détectable.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.g003>

Les femmes du groupe II présentaient des IgG sériques uniquement réactives aux types de VPH $\alpha 9$, principalement au VPH-16 et au VPH-31 (43,7%, 7/16) et moins fréquemment au VPH-35 et au VPH-52 (6,2%, 1/16) ([Fig 2C](#)). De plus, toutes les femmes du groupe I, sauf une (ID # 26), présentaient des réponses immunitaires IgG sériques concordantes spécifiques au HPV pour au moins un des types HR-HPV détectés par PCR dans leurs sécrétions cervico-vaginales prélevées sur écouvillon ([Tableau 3](#)). Enfin, le nombre moyen de réactivités sériques IgG spécifiques du VPH contre des types de VPH différents de l'ADN du VPH cervico-vaginal détecté était plus élevé chez les femmes du groupe I que chez celles du groupe II (groupe I: 6,7 réactivités des IgG sériques par femme, intervalle 1 –8, *par rapport au* groupe II: 1,0, intervalle de 0 à 2; $p < 0,001$) ([Tableau 3](#)).

Réponse immunitaire IgG cervico-vaginale spécifique au HPV

Dans le compartiment génital, plus des trois quarts (84,3%) des femmes de l'étude ont montré des IgG cervico-vaginales contre au moins l'un des neuf $\alpha 7 / \alpha 9$ VLP-HR-HPV utilisés comme antigènes, alors qu'aucune IgG génitale spécifique au 15,7% (8/51) des femmes ([tableau 3](#) et [figure 2A](#)). Des réponses IgG génitales contre plusieurs types HR-HPV ont été observées chez plus de la moitié des femmes de l'étude (56,8%), avec une moyenne de 5,1 réactivités génitales IgG aux types HR-HPV (intervalle de 2 à 9) par femme. Dans l'ensemble, les femmes étaient majoritairement positives pour les types de VPH $\alpha 9$, les IgG génitales contre le VPH-31 (58,8%) étant la réactivité spécifique au VPH la plus répandue, suivies des IgG contre le VPH-52 (49,1%), le VPH-16 (47,1%) et HPV-58 (45,1%). Les autres IgG génitales ont été détectées contre HPV-45 (39,2%), HPV-35 (37,2%), HPV-18 (25,5%), HPV-68 (15,7%) et HPV-33 (3,9%). Les femmes infectées par le VIH étaient significativement plus réactives pour au moins 6 HR-HPV dans le compartiment cervical que les femmes non infectées par le VIH ($p < 0,05$) ([tableau 2](#)).

À l'instar du compartiment systémique, les réponses IgG génitales spécifiques au VPH ont été plus fréquemment détectées chez les femmes ayant une excrétion génitale du VPH que chez celles sans VPH génital [groupe I: 94,3% (33/35) *par rapport au* groupe II: 62,5% (10/16) ; $P = 0,008$] ([Fig 3](#)). De plus, le nombre moyen de réactivités génitales IgG aux types $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV était significativement plus élevé chez les femmes du groupe I que chez celles du groupe II (groupe I: 4,3 types HR-HPV par femme, intervalle: 0 à 9, *versus* groupe II: 0,7 type HR-HPV par femme, intervalle: 0 à 2; $P < 0,001$) ([Fig. 2B](#) et [2C](#)). Il est intéressant de noter que si toutes les femmes (100%) appartenant au groupe I étaient séropositives contre au moins un type $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV, les femmes du groupe II ont montré des IgG génitales réactives uniquement contre deux types $\alpha 9$ HR-HPV (HPV-16: 12,5% et HPV-31: 62,5%) ([Fig. 2B](#) et [2C](#)).

La majorité des femmes du groupe I (54,3; 19/35) ont présenté une réponse vaginale IgG spécifique au type HR-HPV détectée dans leur échantillon cervico-vaginal sur écouvillon ([tableau 3](#)). Cependant, 40,0% (14/35) des femmes du groupe I ont présenté une réponse IgG génitale spécifique à d'autres types de HR-HPV qu'au type de HPV détecté dans leurs sécrétions cervico-vaginales ([tableau 3](#)). Enfin, deux femmes (5,7%) porteuses d'ADN génital n'ont pas montré de réponse IgG cervico-vaginale spécifique au HPV.

Les femmes du groupe II portaient des IgG génitales uniquement réactives aux types de VPH $\alpha 9$, y compris le VPH-31 (62,5%, 10/16) et le VPH-16 (12,5%, 2/16) ([figure 2C](#)). Le nombre moyen de réactivités d'IgG génitales spécifiques au VPH à réaction croisée contre des types de VPH différents de l'ADN du VPH cervico-vaginal détecté était plus élevé chez les femmes du groupe I que chez celles du groupe II (groupe I: 3,8 réactivités des IgG génitales par femme, entre 0 et 9, *par rapport à* groupe II: 0,7, varier de 0 à 2; $P < 0,001$) ([tableau 3](#)).

Comparaison des réponses immunitaires IgG spécifiques du VPH dans les sécrétions sériques et cervico-vaginales appariées

Dans l'ensemble, la distribution des IgG sériques spécifiques du VPH reflétait en quelque sorte celle des IgG génitales spécifiques du VPH, avec anti-VLP-HPV-31 (80,4% dans le sérum et 58,8% dans les sécrétions génitales), HPV-16 (76,5% dans le sérum et 47,1% dans les sécrétions génitales), le HPV-52 (68,6% dans le sérum et 49,1% dans les sécrétions génitales) et le HPV-58 (60,8% dans le sérum et 45,1% dans les sécrétions génitales) étant les anticorps IgG les plus fréquemment détectés tant dans les compartiments génitaux ([Fig 2A](#)).

Il y avait cependant de nombreuses différences entre les compartiments systémique et génital concernant les prévalences des réactivités IgG, les concordances entre les réactivités IgG spécifiques du VPH et les types d'ADN du VPH génital détecté, et les réactivités croisées des IgG spécifiques du VPH contre les types de VPH différents de l'ADN génital du VPH, principalement dans le groupe I des femmes ayant une excrétion génitale du VPH ([figure 2B](#)).

Ainsi, dans l'ensemble de la population de l'étude, le nombre moyen de réactivités IgG aux types $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV était significativement plus élevé dans le sérum que dans les sécrétions génitales appariées (IgG sériques: 5,6 types HR-HPV par femme, de 0 à 9, *versus* IgG génitales: 3,2 types HR-HPV par femme, de 0 à 9; $P < 0,001$) ([Tableau 3](#)). Ces observations étaient plus prononcées dans le groupe I de femmes excréteur de l'ADN du VPH (IgG sériques: 7,7 types HR-HPV par femme, plage 1 à 9, *versus* IgG génitales: 4,3 types HR-HPV par femme, plage 0 à 9; $P < 0,001$).

Plus d'un tiers (37,1%, 13/35) des femmes porteuses d'ADN génital HPV (groupe I) n'ont pas présenté de profil de séroconversion IgG concordant contre l'infection HPV en cours entre les compartiments systémique et génital ([Tableau 3](#)). Bien que ces femmes aient présenté des réactivités sériques d'IgG associées aux types de HPV détectés à partir d'un écouvillon génital, elles n'ont pas présenté les mêmes réactivités IgG spécifiques au HPV dans les sécrétions génitales. De plus, dans le groupe I de femmes présentant une excrétion d'ADN génital HR-HPV, la concordance entre les types de HPV détectés par PCR et les réactivités sériques ou cervico-vaginales IgG spécifiques du HPV est apparue plus élevée dans les compartiments systémiques que dans les compartiments génitaux. En effet, alors que 26 des 27 (96,3%) femmes du groupe I présentaient une concordance entre l'ADN $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV et les IgG sériques avec le même HR-HPV, seulement moins de la moitié d'entre elles (48,1%; 13/27) exposé concordance entre $\alpha 7 / \alpha 9$ ADN de HR-HPV, le sérum et IgG génitale à la même HR-HPV ($P = 0,005$) ([tableau 3](#)). De plus, une minorité de femmes (7,4%; 2/27) avec de l'ADN de HR-HPV génital multiple ont montré des réponses IgG sériques contre tous les types HR-HPV détectés dans leur écouvillon génital, mais leurs réponses IgG génitales n'étaient dirigées que contre l'un des Types de HPV détectés par PCR ([Tableau 3](#)).

En excluant les réactivités IgG associées aux types de HPV détectés à partir de l'écouvillon génital, le nombre moyen de réactivités croisées IgG contre des types de HPV différents de l'ADN du HPV génital était plus élevé dans le sérum que dans les sécrétions génitales appariées (IgG sériques: 4,9 types HR-HPV par femme, plage de 0 à 8, *par rapport à* l'IgG génitales: 2,8 types HR-HPV par femme, plage de 0 à 8; $P < 0,001$) ([tableau 3](#)).

Contrairement au groupe I, chez les femmes sans excrétion génitale d'ADN du HPV (groupe II), l'anti-VLP-HPV-31 a été principalement détecté dans les sécrétions cervico-vaginales (62,5%) que dans le sérum apparié (43,7%) ([Fig 2C](#)). Néanmoins, dans le groupe II, le nombre moyen de réactivités croisées d'IgG contre des types de HPV différents de l'ADN du HPV génital était

similaire dans le sérum et dans les sécrétions génitales appariées (IgG sériques, types 1,0 HR-HPV par femme, intervalle de 0 à 2 *versus* IgG génitales : 0,7 types HR-HPV par femme, plage de 0 à 2; $P > 0.05$) ([tableau 3](#)).

Infectées par le VIH et les femmes séronégatives abritaient des taux élevés de positivité IgG spécifiques HR-HPV, dans le sérum (89,2% *contre* 92,8%) et les sécrétions génitales (86,5% *contre* 78,6%), sans différence significative ($P > 0.05$).

Enfin, si l'on considère à la fois les compartiments systémique et cervico-vaginal, 31,2% (5/16) des femmes sans ADN HPV génital détectable (groupe II) n'ont montré aucune réponse immunitaire IgG sérique et génitale spécifique du HPV à $\alpha 7 / \alpha 9$ VLP-HR-HPV .

Analyse préliminaire de l'efficacité prédictive présumée du vaccin de rattrapage prophylactique Gardasil-9[®] HPV dans la population de l'étude

Aucune des femmes de l'étude n'avait reçu de vaccination prophylactique contre le VPH, ce qui soulève la question d'une éventuelle vaccination de rattrapage pour elles.

Les femmes étudiées peuvent être divisées en 3 catégories distinctes.

La première catégorie comprend la majorité des femmes de l'étude (68,6%; 35/51) ayant un génotype génital $\alpha 7 / \alpha 9$ -HR-HPV (groupe Ia) ou d'autres génotypes LR-HPV (groupe Ib). Toutes ces femmes présentaient des profils de réactivité des IgG sériques contre une moyenne de 6,1 types Gardasil-9[®] HR-HPV par femme (intervalle de 1 à 7) et des profils de réactivité des IgG génitales contre une moyenne de 3,7 types Gardasil-9[®] HR-HPV par femme (intervalle de 0 à 7), indiquant probablement plusieurs antécédents d'infections génitales par $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV. Séropositivité IgG simultanée à tous les types de HR-HPV inclus dans le Gardasil-9[®] nonavalent vaccin a été observé dans 68,6% (24/35) des sécrétions sériques ou génitales de femmes appartenant au groupe I. Cependant, une séropositivité IgG simultanée partielle pour 4 à 6 types HR-HPV inclus dans le vaccin nonavalent Gardasil-9[®] a pu être observée chez 9 femmes sur 35 (25,7%). Ainsi, la majorité (94,3%; 33/35) de cette première catégorie de femmes présentaient des positivités sériques ou cervico-vaginales d'IgG contre tous, ou au moins 4, des sept types HR-HPV ciblés par le vaccin Gardasil-9[®], et pourraient être *a priori* peu éligible à la vaccination de rattrapage contre le VPH.

La deuxième catégorie était la majorité (68,7%, 11/16) des femmes du groupe II présentant des profils de réactivité IgG sérique contre une moyenne de 1,4 type Gardasil-9[®] HR-HPV par femme (intervalle: 0 à 2) et une réactivité génitale aux IgG. profils par rapport à une moyenne de 1,0 type Gardasil-9[®] HR-HPV par femme (plage: 0 à 2) ([tableau 3](#) et [figure 2C](#)). Une séropositivité IgG simultanée pour 3 à 7 types de HR-HPV inclus dans le vaccin Gardasil-9[®] n'a pas pu être observée chez ces femmes. De tels profils d'IgG sériques ou génitaux spécifiques du VPH pourraient être *a priori* éligibles pour une éventuelle vaccination de rattrapage contre le VPH.

Enfin, la troisième catégorie comprenait un tiers (31,2%, 5/16) des femmes de l'étude sans ADN HPV génital détectable (groupe II) qui, en outre, n'ont pas montré de réponses immunitaires IgG sériques et génitales spécifiques du HPV à tous les $\alpha 7 / \alpha 9$ VLP-HR-HPV ([tableau 3](#) et [figure 2C](#)). Ces femmes pourraient probablement être pleinement éligibles à une éventuelle vaccination de rattrapage prophylactique contre le VPH.

Analyses fonctionnelles des IgG spécifiques du VPH provenant de paires de sécrétions sériques et cervico-vaginales des femmes de l'étude

Les dilutions pour PsV-35, -52 et -58 n'ont pas atteint un signal de luminescence suffisant au-dessus du contrôle cellulaire pour la luminescence de fond, suggérant l'échec de la production de PsV ou seulement un très faible rendement de production (non montré), et ces PsV étaient donc non inclus dans le test de neutralisation. Enfin, le PBNA a été réalisé avec PsV-16, -18, -31, -33, -45 et -68 dans des échantillons appariés de sérum et cervico-vaginal de 4 femmes de l'étude sélectionnées au hasard dans le groupe I pour les analyses fonctionnelles des IgG HPV.

La [Fig 4](#) décrit les profils d'inhibition du VPH PsV et la capacité de neutralisation *in vitro* du sérum natif et des sécrétions cervico-vaginales et de leurs échantillons secondaires dérivés de quatre femmes de l'étude sélectionnées. Dans l'ensemble, les IgG sériques purifiées et les IgG génitales purifiées de toutes les femmes ont induit une inhibition de plus de 80% du signal luminescent pour tous les types de PsV à l'exception du PsV-68 pour lequel l'IgG génitale purifiée de la patiente n° 51 n'a pas réussi à neutraliser la transduction des cellules COS-7. De plus, toutes les femmes ont montré à la fois des IgG sériques purifiées et des IgG génitales avec des capacités neutralisantes optimales ($\geq 99\%$) contre les PsV homologues aux génotypes détectés dans leur écouvillon vaginal par PCR. Lors de la comparaison de la capacité d'inhibition entre chaque échantillon natif et ses échantillons secondaires dérivés, la capacité d'inhibition de l'échantillon natif était assez similaire à celle observée pour son IgG purifiée. Alors que cette capacité d'inhibition a été considérablement réduite de moitié ou a totalement disparu pour l'échantillon appauvri en IgG. Hormis le PsV-16 et le PsV-18 pour lesquels le sérum et le CVS appauvris en IgG de trois femmes (# 04, # 44, # 47) ont montré une capacité de neutralisation élevée (inhibition > 80%) assez similaire à la fois aux échantillons natifs et l'IgG purifiée correspondante. Le sérum appauvri de la femme n° 51 a montré une perte totale de sa capacité d'inhibition pour la plupart des PsV étudiés, à l'exception du PsV-16 pour lequel le sérum appauvri avait une capacité d'inhibition résiduelle sans effet neutralisant (Hormis le PsV-16 et le PsV-18 pour lesquels le sérum et le CVS appauvris en IgG de trois femmes (# 04, # 44, # 47) ont montré une capacité de neutralisation élevée (inhibition > 80%) assez similaire à la fois aux échantillons natifs et l'IgG purifiée correspondante. Le sérum appauvri de la femme n° 51 a montré une perte totale de sa capacité d'inhibition pour la plupart des PsV étudiés, à l'exception du PsV-16 pour lequel le sérum appauvri avait une capacité d'inhibition résiduelle sans effet neutralisant ([Fig 4](#)).

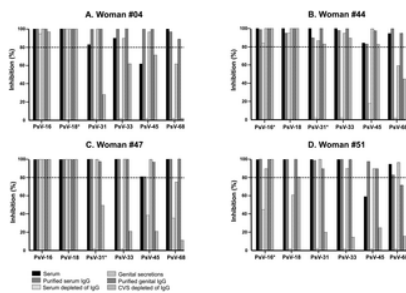


Fig 4. Inhibition de l'infection HPV PsV par IgG purifiée à partir du sérum et lavage cervico-vaginal de femmes infectées par HPV.

Les résultats sont affichés sous forme de pourcentage d'inhibition de l'infection par chaque HPV PsV en présence de sérum d'origine (sérum, barre noire) et de sécrétions cervico-vaginales (CVS, barre avec des lignes pointillées croisées), IgG sériques purifiées (IgG sérique, barre gris foncé) et les IgG génitales (IgG, barre avec carreaux noirs), ainsi que le sérum appauvri en IgG (barre gris clair) et CVS appauvri en IgG (barre avec lignes obliques) de la femme # 04 (**A**), # 44 (**B**), # 47 (**C**) et # 51 (**D**). La ligne hachurée représente le seuil de neutralisation. L'étoile indique le génotype HPV détecté par PCR dans un écouvillon vaginal.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.g004>

Discussion

Nous avons ici abordé immunologiquement la question de la vaccination de rattrapage contre le VPH chez une série de femmes africaines immigrées vivant en France. La plupart de ces femmes étaient infectées par le VIH et aucune d'entre elles n'avait été vaccinée contre le VPH ou n'avait fait l'objet de mesures de prévention secondaire. La détection moléculaire de l'ADN du VPH a révélé un profil épidémiologique insoupçonné et atypique de l'infection cervicale au VPH avec une charge élevée de VPH (68,6%) et $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV (56,8%), le non-vaccin $\alpha 7$ -HR-HPV-68 étant le prédominant génotype. En outre, des IgG sériques et cervico-vaginales à au moins un HPV $\alpha 7 / \alpha 9$ HR ont pu être détectées par ELISA basé sur la VLP chez la majorité des femmes incluses, indiquant une fréquence élevée d'infections génitales HPV passées ou en cours. Selon la détection génitale du VPH et les résultats des IgG sériques et génitales, trois catégories distinctes de femmes ont pu être observées. Premièrement, Types HR-HPV ainsi que le nombre moyen par femme le plus élevé de réactivités croisées sériques et cervico-vaginales IgG aux types de VPH $\alpha 7 / \alpha 9$ différents de ceux détectés dans les sécrétions génitales. Dans cette catégorie, réponses IgG concordantes et à réaction croisée contre le VPH $\alpha 7 / \alpha 9$ et Gardasil-9[®] Les HR-HPV étaient très répandus dans les compartiments systémique et génital. De plus, le sérum apparié et l'IgG cervico-vaginale d'un sous-ensemble de femmes du groupe I ont montré une capacité de neutralisation à large spectre contre plusieurs PsV dérivés du $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV. Ces résultats sont vraisemblablement la preuve d'une exposition antérieure ou actuelle significative à une infection génitale au VPH chez ces femmes et indiquent que le renforcement de la réponse immunitaire spécifique au VPH par la vaccination de rattrapage contre le VPH chez cette catégorie de femmes déjà naturellement immunisées contre Gardasil-9[®] Les types HR-HPV seront dangereux. Cependant, une vaccination de rattrapage contre le VPH serait intéressante pour renforcer la réponse humorale naturelle déjà en place chez ces femmes en induisant des IgG neutralisantes spécifiques du VPH dérivées du vaccin. Deuxièmement, environ un cinquième des femmes de l'étude n'avaient pas d'ADN génital HPV (groupe II), et ont montré une réponse IgG limitée uniquement contre l' $\alpha 9$ HR-HPV ciblé par le Gardasil-9[®] vaccin (HPV-16, -31 et -52) dans les compartiments systémique ou génital. Ces résultats suggèrent une exposition passée limitée au VPH génital, ce qui rend probable la possibilité d'un renforcement de la réponse humorale spécifique au VPH par la vaccination de rattrapage contre le VPH. Troisièmement, environ un dixième des femmes de l'étude étaient exemptes d'ADN du VPH (groupe III) et n'ont montré aucune réponse IgG au VPH $\alpha 7 / \alpha 9$, indiquant un manque ou une exposition passée limitée au VPH-HR génital. Ces caractéristiques suggèrent, au moins d'un point de vue immunologique, la possibilité d'induire facilement chez cette dernière catégorie d'immigrants africains une réponse IgG protectrice spécifique du VPH par une vaccination de rattrapage contre le VPH. Pris ensemble, la détection moléculaire de l'ADN génital du VPH et l'évaluation par ELISA basée sur la VLP des IgG contre le VPH $\alpha 7 / \alpha 9$ HR dans les compartiments systémique et génital de femmes africaines immigrées de première génération vivant en France ont révélé chez deux tiers des femmes la charge élevée inattendue de infection génitale passée ou en cours par des types HR-HPV atypiques fréquents, reflétant probablement l'épidémiologie primaire de contamination par le VPH et une forte réponse immunitaire IgG spécifique du VPH à réaction croisée. Cependant, environ un tiers des femmes de l'étude pourraient néanmoins être éligibles à la vaccination de rattrapage contre le VPH, ce qui pourrait être bénéfique quel que soit leur âge, car elles sont toujours sexuellement exposées au risque de contamination par le VPH oncogène. reflétant probablement l'épidémiologie primaire de la contamination par le VPH et une forte réponse immunitaire IgG spécifique du VPH à réaction croisée. Cependant, environ un tiers des femmes de l'étude pourraient néanmoins être éligibles à la vaccination de rattrapage contre le VPH, ce qui pourrait être bénéfique quel que soit leur âge, car elles sont toujours sexuellement exposées au risque de contamination par le VPH oncogène.

Chez ces immigrantes africaines, la prévalence du VPH cervical (68,6%), fréquemment associée aux génotypes HR-HPV (52,9%), était particulièrement élevée. Des prévalences aussi élevées de HPV cervical et de HR-HPV semblent rares et supérieures aux prévalences de HPV précédemment rapportées dans la population générale féminine française avec des taux d'infection cervicale HR-HPV oscillant de 8,0% à 22,8% chez les femmes adultes séronégatives avec une cytologie normale [23 , 65 - 67] et 26,4% chez les femmes séropositives [67]. Une vaste enquête européenne auprès de la population des femmes séropositives a rapporté des prévalences cervicales HR-HPV d'environ 35,0% [68], bien inférieure à celle trouvée dans notre population d'étude. D'autre part, les prévalences élevées de l'infection HR-HPV trouvées dans la présente étude reflètent le fardeau de l'infection cervicale HR-HPV communément rapportée en Afrique subsaharienne. En effet, tout à fait semblable à notre étude, prévalences HR-HPV du col utérin en Afrique subsaharienne peuvent atteindre 46,2% chez les femmes adultes séronégatives (plus de 25 ans) et 79,1% chez les femmes séropositives pour le VIH [69 - 71]. Ces observations mettent en évidence que les femmes immigrées originaires d'Afrique subsaharienne et résidant en France, quel que soit leur statut VIH, sont au moins deux fois plus infectées par le VPH-HR que la population féminine française et européenne. En conséquence, les femmes immigrées africaines adultes de première génération vivant en France, en particulier celles infectées par le VIH, devraient être à très haut risque de développer un cancer du col de l'utérus.

L'infection naturelle par le VPH induit une réponse humorale locale et systémique dirigée contre les antigènes du VPH témoignant de la généralisation de la réponse humorale au-delà du site d'intrusion virale [72]. Dans la présente étude, des réactivités des IgG circulantes à au moins un $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV ont été détectées chez la majorité (> 90%) des femmes, indépendamment de l'infection par le VIH. De plus, les prévalences des IgG sériques spécifiques du VPH étaient plus élevées chez les femmes atteintes de VPH génital que chez celles sans VPH génital, avec une concordance étroite observée entre les réactivités $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV détectées et les IgG sériques. Il est intéressant de noter que les IgG sériques et génitales ont montré un large spectre de capacité de neutralisation contre plusieurs PsV dérivés de $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV. Les taux élevés de séroprévalence des IgG à $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV chez les femmes de l'étude sont probablement le témoin d'une exposition génitale passée et actuelle au HR-HPV chez ces immigrées africaines vivant en France. En effet, 42, 50, 64, 72]. De plus, la concordance entre la réactivité des IgG sériques et l'ADN HPV détecté indique l'activation de la réponse humorale contre l'infection HPV en cours [48, 64, 72]. L'âge relativement avancé des femmes de notre étude aurait également pu être associé à des taux particulièrement élevés de séropositivité aux IgG spécifiques au VPH, comme indiqué dans des études précédentes montrant une augmentation de la séropositivité spécifique au VPH avec l'âge [73, 74]. Ainsi, le niveau élevé d'IgG circulantes aux types de HR-HPV $\alpha 7 / \alpha 9$ dans la population étudiée pourrait refléter le maintien prolongé de l'exposition au VPH et un renforcement ultérieur de la réponse IgG. Un tel niveau élevé de réponses IgG indique probablement une incidence cumulative vraiment accrue des infections HR-HPV chez les femmes de l'étude séronégatives et séropositives, et l'absence de déclin des anticorps spécifiques au VPH contrairement à ce qui se produit généralement avec l'âge et la fréquence diminution de l'exposition au VPH [75].

De même que les IgG circulantes spécifiques du VPH, des réactivités des IgG cervico-vaginales à au moins un type $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV ont été détectées dans la majorité (> 84%) des femmes recrutées, indépendamment de l'infection par le VIH, et plus particulièrement chez les femmes présentant un ADN du VPH. Les profils de distribution des IgG génitales spécifiques du VPH reflétaient en quelque sorte ceux des IgG sériques spécifiques du VPH. Cependant, le nombre moyen de réactivités IgG vis-à-vis de l' $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV ainsi que la concordance entre les types de HPV détectés par PCR et les réactivités sériques ou cervico-vaginales IgG spécifiques du HPV étaient plus élevés dans les compartiments systémiques que dans les compartiments génitaux. En outre, moins de la moitié des femmes porteuses de l'ADN génital HR-HPV ont présenté des réponses sériques et génitales IgG concordantes contre l' $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV détecté dans leurs sécrétions génitales. Pris ensemble, les réponses humorales systémiques et génitales ne pouvaient pas être considérées comme équivalentes en ce qui concerne la réponse IgG spécifique au VPH. On pense que les IgG monomères cervico-vaginales spécifiques au HPV sont principalement transsudatives à partir des IgG circulantes, comme démontré précédemment par les IgG contre le VPH induites par le vaccin circulant qui transsudent et / ou exsudent du compartiment systémique vers la muqueuse génitale féminine pour fournir une protection contre les infections au VPH [76, 77]. De plus, une sécrétion cervico-vaginale muqueuse active d'IgG spécifiques du VPH peut être induite par la captation des particules de VPH de la muqueuse génitale et in fine par le développement de lésions cervicales [37, 51, 78, 79]. Chez les femmes de l'étude, les IgG génitales spécifiques au VPH n'étaient que modérément corrélées aux réponses IgG sériques spécifiques au type, ce qui étaye l'hypothèse que la muqueuse génitale est un mauvais site inducteur de la réponse immunitaire, avec un faible taux de séroconversion génitale et la disparition des IgG génitales après la clairance de l'infection par le VPH [51, 80]. De plus, d'autres sites d'infection par le VPH pourraient avoir provoqué une réponse IgG systémique au VPH. Ainsi, comme la muqueuse rectale est un site inducteur puissant [81, 82], une infection anale par $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV pourrait induire des IgG sériques contre plusieurs $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV, sans détection d'un ADN $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV dans un écouvillon génital.

Compte tenu du fait que le développement de la séroconversion induite par le VPH n'est pas systématique après une infection naturelle [42], qu'il faut souvent plusieurs mois avant que la séroconversion puisse être détectée [42] et que la plupart des infections transitoires au VPH ne provoquent pas de réponse anticorps détectable [42], Dillner et ses collègues ont suggéré que les anticorps spécifiques au VPH ne jouent pas un rôle important dans la protection ou la clairance des infections au VPH, mais représentent seulement une cicatrice sérologique ou tout au plus un marqueur d'exposition [83]. Cependant, bien que toujours débattue [64], des études et méta-analyses plus récentes ont mis en évidence certaines preuves du rôle protecteur modeste contre une infection ultérieure joué par les anticorps spécifiques de type HPV naturellement acquis [72, 84 - 87]. Notez que dans notre série, les anticorps sériques ou cervico-vaginaux dirigés contre l' $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV n'ont pas protégé les femmes contre une infection génitale en cours avec des génotypes phylogénétiquement clos d'espèces $\alpha 7$ ou $\alpha 9$ HR-HPV, ce qui indique probablement que la protection partielle conférée par le VPH naturel- les IgG spécifiques sont essentiellement spécifiques du type HPV, comme indiqué précédemment chez les individus non vaccinés, positifs aux anticorps anti-HPV [45, 88, 89].

La base immunologique de la vaccination prophylactique contre le VPH doit prendre en compte les anticorps sériques ou cervico-vaginaux existants contre les types de VPH- $\alpha 7 / \alpha 9$ HR ciblés par le vaccin Gardasil-9[®]. L'hypothèse de travail est que la présence de sérum IgG d'origine naturelle ou d'anticorps cervico-vaginaux dirigés contre les types $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV ciblés par le vaccin Gardasil-9[®] pourrait, s'il s'agit d'anticorps neutralisants, protéger contre le même type de VPH, comme indiqué précédemment [72]. Si l'on tient compte du fait que le sérum IgG naturel ou les anticorps cervico-vaginaux dirigés contre les types $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV ne protègent que de la réinfection et ne peuvent pas protéger contre le HR-HPV phylogénétiquement clos au même groupe $\alpha 7$ ou $\alpha 9$, il est possible que le HPV rattrape la vaccination pourrait être intéressante dans cette population à haut risque quel que soit le niveau et la réactivité croisée de ses réponses humorales spécifiques aux HPV dans les compartiments systémique ou génital. En effet, les taux d'anticorps spécifiques au HPV après vaccination dans le sérum sont 10 à 100 fois plus élevés que les niveaux d'anticorps d'origine naturelle, et les anticorps spécifiques dérivés du vaccin montrent une avidité 3 fois plus élevée pour le VLP-HR-HPV que les anticorps naturellement acquis. [45, 90]. Ainsi, la vaccination contre le VPH pourrait à la fois renforcer l'immunité humorale spécifique au VPH déjà existante et induire une nouvelle réponse en anticorps contre les types Gardasil-9[®] $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV non encore rencontrés.

Sinon, on pense que les vaccins prophylactiques contre le VPH actuels confèrent une meilleure protection contre l'infection au VPH, principalement chez les personnes qui n'ont pas encore été infectées [11, 12]. Ainsi, on peut considérer comme éligibles à la vaccination de rattrapage contre le VPH, du moins en théorie, toutes les femmes qui n'ont pas été infectées par les sept types du vaccin Gardasil-9[®] $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV ou encore infectées par seulement une minorité (1 à 3) d'eux. Dans la présente série, le vaccin Gardasil-9[®] serait bénéfique selon le groupe de femmes étudiées. Étant donné que 96,5% (28/29) des femmes présentaient une séropositivité sérique ou cervico-vaginale à IgG contre 4 à 7 types HR-HPV inclus dans le Gardasil-9[®] vaccin dans le groupe Ia, 16,7% (5/6) dans le groupe Ib et 0% (0/16) dans le groupe II, la vaccination de rattrapage contre le VPH pourrait alors être potentiellement bénéfique dans environ un tiers (35,3%; 18/51) des femmes de l'étude qui n'ont pas encore été infectées par les types Gardasil-9[®] HR-HPV ou infectées par seulement 1 à 6 d'entre elles [91, 92].

Pris ensemble, la vaccination de rattrapage contre le VPH pourrait être peu faisable dans la catégorie des femmes de l'étude présentant un HR-HPV en raison d'une IgG circulante ou génitale marquée contre les types de vaccin $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV, probablement possible dans la catégorie des femmes sans ADN génital du VPH et avec des IgG sériques ou cervico-vaginales faibles aux types de vaccins $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV, et pleinement efficaces dans la catégorie des femmes sans ADN génital HPV et sans sérum détectable et sans IgG cervico-vaginales aux types $\alpha 7 / \alpha 9$ HR-HPV. Il convient de noter que la vaccination de rattrapage pourrait être proposée même chez les femmes infectées par le VIH, chez qui une meilleure immunogénicité est observée lorsque la

réplication virale du VIH est contrôlée et en l'absence d'immunodéficience manifeste [93 , 94]. Pour la majorité des femmes de l'étude, en particulier celles actuellement infectées par le HR-HPV, la vaccination de rattrapage prophylactique contre le VPH semble être compromise. Pour cette catégorie de femmes à risque de cancer du col de l'utérus, les tests moléculaires intensifs du VPH, le dépistage cytologique des lésions précancéreuses du col de l'utérus et un traitement adéquat, ainsi qu'un traitement antiviral efficace du VPH, restent la meilleure approche préventive appropriée pour éviter la survenue d'un cancer du col de l'utérus [33 , 34 , 95 , 96].

Les résultats de notre étude doivent être interprétés à la lumière de certaines limites. En effet, l'étude était limitée à la fois par la taille limitée de l'échantillon de femmes inscrites, le seul centre d'inclusion, et par sa conception transversale. Ainsi, des études complémentaires avec une taille d'échantillon plus importante sont nécessaires pour fournir des données plus généralisables afin d'étayer nos conclusions préliminaires sur l'éligibilité différentielle à la vaccination de rattrapage contre le VPH chez les femmes adultes vivant en France à risque d'infection par le VPH et de maladies apparentées. En outre, il aurait dû être pertinent d'évaluer également la réponse immunitaire IgA spécifique du VPH, puisque les réponses naturelles et vaccinales au VPH impliquent à la fois les isotypes IgA et IgG. En effet, malgré l'épuisement des IgG, les sécrétions cervico-vaginales d'un sous-ensemble de femmes infectées par le HR-HPV ont montré une capacité de neutralisation contre plusieurs types de HR-HPV $\alpha 7$ et $\alpha 9$, suggérant une autre source de neutralisation des sécrétions cervico-vaginales que les anticorps anti-HPV IgG. Une telle capacité de neutralisation des sécrétions cervico-vaginales appauvries en IgG serait attribuable aux IgA muqueuses spécifiques du HPV. En effet, les s-IgA spécifiques du HPV cervico-vaginal ne sont produites que localement [36], sont censés refléter une infection génitale HPV actuelle [37] ou des lésions cervicales liées au VPH [46], peuvent ainsi refléter plus précisément l'immunité humorale de la muqueuse acquise au VPH de la cavité vaginale que les IgG transsudatives spécifiques au VPH.

Cette étude présente également des atouts importants, notamment le recrutement prospectif et l'évaluation de la réponse humorale dans deux compartiments corporels, les compartiments systémique et génital, qui ne sont pas équivalents en ce qui concerne l'infection par le VPH. Il s'agit de la première étude à évaluer la base immunologique de la vaccination de rattrapage prophylactique contre le VPH dans la population vulnérable d'immigrants africains.

En conclusion, cette étude montre plusieurs combinaisons immunologiques inattendues de réponses IgG systémiques et génitales naturelles spécifiques au VPH et d'excrétion génitale du VPH chez les femmes africaines immigrées de première génération vivant en France. La prévalence élevée du VPH et les preuves limitées que les anticorps naturellement acquis protègent contre la nouvelle détection d'ADN suggèrent que certaines immigrantes africaines de première génération pourraient bénéficier d'une vaccination anti-VPH hautement multivalente. Environ deux tiers des femmes de l'étude présentaient une infection cervicale continue fréquente au VPH et des taux élevés d'IgG circulantes et génitales contre le VPH $\alpha 7$ / $\alpha 9$, généralement à réaction croisée et avec un large spectre de capacité de neutralisation, évitant, dans la pratique, d'autres possibilités de capture, jusqu'à la vaccination. Néanmoins, environ un tiers des femmes n'avaient aucun signe d'infection antérieure au VPH, ou ne présentaient que de faibles taux d'IgG génitales et circulantes contre le VPH $\alpha 7$ / $\alpha 9$ et pouvaient donc être éligibles à la vaccination de rattrapage. Du point de vue de la santé publique, ces observations soulèvent la question d'un intérêt éventuel pour concevoir une nouvelle stratégie de prévention du cancer du col de l'utérus, principalement en direction des femmes adultes à risque d'infection au VPH et de lésions associées et qui ne rentrent pas dans le cadre de l'OMS ou les recommandations nationales de vaccination prophylactique contre le VPH concernant la vaccination prophylactique contre le VPH au mieux avant le début de la vie sexuelle. Au lieu du critère d'âge, une nouvelle stratégie de vaccination de rattrapage contre le VPH pourrait inclure les résultats du test VPH moléculaire primaire actuellement recommandé chez les femmes âgées de 30 à 65 ans, et dans une moindre mesure l'évaluation de l'immunité humorale naturelle acquise contre le VPH (si des tests sérologiques pour l'infection par le VPH seront disponibles en routine). Des études, y compris la modélisation mathématique, évaluant l'efficacité et la rentabilité du vaccin de rattrapage contre le VPH multivalent, sont justifiées dans cette population.

Renseignements à l'appui

Données S1.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.s001>
(XLSX)

Données S2.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.s002>
(DOCX)

Données S3.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233084.s003>
(DOCX)

Remerciements

Les auteurs sont très reconnaissants aux femmes qui ont accepté de participer à l'étude ainsi qu'au personnel soignant (*service de consultation ambulatoire maladies infectieuses du Centre Hospitalier Régional d'Orléans*) impliqué dans l'étude *Immipap* . Les auteurs remercient également le référentiel de plasmides à but non lucratif «Addgene» (www.addgene.org) ainsi que John Schiller du Center for Cancer Research (National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA), Simon Beddows from the Virus Département de référence (National Public Health, Londres, Angleterre), et Richard Roden du programme de prévention et de contrôle du cancer du Johns Hopkins Kimmel Cancer Center (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, États-Unis), pour le don de plasmides pour la production de VLP.

Les références

1. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Infection par le papillomavirus humain: biologie, épidémiologie et prévention. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 septembre-octobre; 15 (5): 727–46. PMID: 16174218
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
2. Parkin DM, Bray F. Chapitre 2: Le fardeau des cancers liés au VPH. *Vaccin*. 31 août 2006; 24 Suppl 3: S3 / 11–25.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
3. Mboumba Bouassa RS, Mbeko Simaleko M, Camengo SP, Mossoro-Kpinda CD, Veyer D, Matta M, et al. Distribution inhabituelle et unique du virus du papillome humain anal à haut risque (HR-HPV) parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes vivant en République centrafricaine.

PLoS One. 24 mai 2018; 13 (5): e0197845. pmid: 29795661

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. Un examen des cancérogènes humains - Partie B: agents biologiques. *Lancet Oncol.* 2009 avril; 10 (4): 321–2. pmid: 19350698
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
5. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Attribution du génotype du papillomavirus humain dans le cancer invasif du col de l'utérus: une étude rétrospective transversale mondiale. *Lancet Oncol.* 2010 novembre; 11 (11): 1048–56. pmid: 20952254
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification des papillomavirus. *Virologie.* 20 juin 2004; 324 (1): 17–27. pmid: 15183049
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
7. de Vuyst H, Alemany L, Lacey C, Chibwesa CJ, Sahasrabudde V, Banura C, et al. Le fardeau des infections à papillomavirus humain et des maladies connexes en Afrique subsaharienne. *Vaccin.* 29 décembre 2013; 31 Suppl 5: F32–46.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Incidence et mortalité du cancer dans le monde: sources, méthodes et principales tendances dans GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136 (5): E359–86. pmid: 25220842
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Organisation mondiale de la santé, 2015. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. (Dernière consultation en septembre 2019). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ .
- dix. Mboumba Bouassa RS, Prazuck T, Lethu T, Jenabian MA, Meye JF, Bélec L. Cancer du col de l'utérus en Afrique subsaharienne: une maladie non transmissible évitable. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 juin; 15 (6): 613–627. pmid: 28440679
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Harper DM, DeMars LR. Vaccins contre le VPH - Un examen de la première décennie. *Gynecol Oncol.* 2017 juillet; 146 (1): 196–204. pmid: 28442134
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
12. Pinto LA, Dillner J, Beddows S, Unger ER. Immunogénicité des vaccins prophylactiques contre le VPH: tests sérologiques et leur utilisation dans l'évaluation et le développement de vaccins contre le VPH. *Vaccin.* 6 août 2018; 36 (32 Pt A): 4792–4799. pmid: 29361344
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Lockett R, Feldman S. Impact des vaccins HPV 2, 4 et 9 valent sur la morbidité et la mortalité par cancer du col de l'utérus. *Hum Vaccin Immunother.* 2 juin 2016; 12 (6): 1332–42. pmid: 26588179
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
14. Ruiz-Sternberg AM, Moreira ED Jr, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacité, immunogénicité et sécurité d'un vaccin 9-valent contre le papillomavirus humain chez les filles, les garçons et les jeunes femmes d'Amérique latine. *Papillomavirus Res.* 2018 juin; 5: 63–74. pmid: 29269325
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Chen W, Zhao Y, Xie X, Liu J, Li J, Zhao C et al. Innocuité d'un vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain dans un essai clinique de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo chez des femmes chinoises pendant 90 mois de suivi. *Vaccin.* 4 février 2019; 37 (6): 889–897. pmid: 30638797
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Fardeau des cancers liés au virus du papillome humain (HPV) attribuables aux HPV 6/11/16/18/31/33/45/52 et 58. *JNCI Cancer Spectr.* 7 janvier 2019; 2 (4): pky045. pmid: 31360870
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Mavundza EJ, Wiyeh AB, Mahasha PW, Halle-Ekane G, Wiysonge CS. Une revue systématique de l'immunogénicité, de l'efficacité clinique et de l'innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine. *Hum Vaccin Immunother.* 26 août 2019.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
18. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Licciardi PV. Vaccin nonavalent contre le papillomavirus humain recombinant dans la prévention des cancers causés par le papillomavirus humain. *Infect Drug Resist.* 4 juillet 2019; 12: 1951–1967. pmid: 31308715
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. Organisation Mondiale de la Santé. 2017. Vaccins contre le virus du papillome humain: note de synthèse de l'OMS, mai 2017 / Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de suivi, mai 2017. Relevé épidémiologique hebdomadaire = Relevé épidémiologique hebdomadaire, 92 (19), 241–268. Organisation mondiale de la Santé = Organisation mondiale de la Santé. (Dernière consultation en septembre 2019). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354> pmid: 28530369
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
20. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: élargir le champ de la prévention du cancer lié au VPH. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 février; 13 (2): 119–32. pmid: 26323382

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

21. Bosch FX, Robles C. HPV-FASTER: Stratégies combinées de vaccination contre le VPH et de dépistage du VPH en vue d'une visite unique pour les campagnes de prévention du cancer du col de l'utérus. *Salud Publica Mex.* 2018 Nov-Dic; 60 (6): 612–616. pmid: 30699264
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Stern PL, Roden RB. Opportunités pour améliorer la prévention immunitaire des cancers associés au VPH. *Papillomavirus Res.* 2019; 7: 150-153. pmid: 30980968
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
23. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Prévalence du papillomavirus humain cervical sur 5 continents: méta-analyse d'un million de femmes avec des résultats cytologiques normaux. *J Infect Dis.* 15 décembre 2010; 202 (12): 1789-1799. pmid: 21067372
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
24. McCloskey JC, Kast WM, Flexman JP, McCallum D, MA français, Phillips M. Synergie syndémique du VPH et d'autres agents pathogènes sexuellement transmissibles dans le développement de lésions intraépithéliales squameuses anales de haut grade. *Papillomavirus Res.* 2017 décembre; 4: 90–98. pmid: 29179876
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
25. Chironna M, Neve A, Sallustio A, De Robertis A, Quarto M, Germinario C, et al. Fréquence de l'infection par le papillomavirus humain et distribution du génotype chez les femmes ayant un diagnostic cytologique connu dans une région du sud de l'Italie. *J Prev Med Hyg.* 2010 décembre; 51 (4): 139–45. pmid: 21553558
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Tornesello ML, Cassese R, De Rosa N, Buonaguro L, Masucci A, Vallefuoco G, et al. Prévalence élevée de l'infection par le papillomavirus humain chez les immigrantes d'Europe de l'Est et d'Afrique de l'Ouest en Italie du Sud. *APMIS.* 2011 octobre; 119 (10): 701–9. pmid: 21917007
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. van der Wal MF, Diepenmaat AC, Pel JM, Hirasig RA. Taux de vaccination dans une population multiculturelle. *Arch Dis Child.* 2005 janvier; 90 (1): 36–40. pmid: 15613508
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
28. Bruno DM, Wilson TE, Gany F, Aragonés A. Identifier les pratiques de vaccination contre le papillomavirus humain parmi les prestataires de soins primaires des populations de patients minoritaires, à faible revenu et immigrés. *Vaccin.* 16 juillet 2014; 32 (33): 4149–54. pmid: 24886959
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Grandahl M, Larsson M, Dalianis T, Stenhammar C, Tydén T, Westerling R, et al. Statut de vaccination de rattrapage contre le VPH des adolescents par rapport aux facteurs socio-économiques, aux croyances individuelles et au comportement sexuel. *PLoS One.* 3 novembre 2017; 12 (11): e0187193. pmid: 29099839
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Møller SP, Kristiansen M, Norredam M. Adoption de la vaccination contre le virus du papillome humain chez les filles issues de réfugiés par rapport aux filles nées au Danemark: une étude de cohorte basée sur un registre national. *Eur J Cancer Prev* 2018; 27 (1): 42–5. pmid: 27307374
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
31. Grillo F, Vallée J, Chauvin P. Inégalités dans le dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes avec ou sans consultation régulière en soins primaires de santé gynécologique, à Paris, France. *Prev Med.* 2012 mars-avril; 54 (3–4): 259–65. pmid: 22296836
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
32. Grillo F, Soler M, Chauvin P. L'absence de dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction des caractéristiques migratoires chez les femmes de l'agglomération parisienne en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012; 2-3-4: 45–47.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
33. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus: actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé (HAS); juin 2013. p. 55. (Dernière consultation en septembre 2019). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08_vf_mel.pdf
34. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16 / Ki67. Synthèse et recommandations. P. 36. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé (HAS); juillet 2019. (Dernière consultation en septembre 2019): https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_et_recommandations_hpv.pdf. Consulté le 23 août 2019.
35. Roden RBS, Stern PL. Opportunités et défis pour la vaccination contre le papillomavirus humain dans le cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018 avril; 18 (4): 240–254. pmid: 29497146
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
36. Wang Z, Hansson BG, Forslund O, Dillner L, Sapp M, Schiller JT, et al. Anticorps de mucus cervical contre les capsides du papillomavirus humain de type 16, 18 et 33 en relation avec la présence d'ADN viral. *J Clin Microbiol.* 1996 décembre; 34 (12): 3056–62. pmid: 8940448
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Réponses de Sasagawa T, Rose RC, Azar KK, Sakai A, Inoue M. Mucosal immunoglobuline-A et -G aux capsides du virus du papillome humain oncogène. *Int J Cancer.* 10 avril 2003; 104 (3): 328–35. pmid: 12569556
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

38. Mbulawa ZZ, Williamson AL, Stewart D, Passmore JA, Denny L, Allan B et coll. Association d'anticorps neutralisants sériques et muqueux contre le virus du papillome humain de type 16 (HPV-16) avec l'infection par le HPV-16 et la maladie cervicale. *J Gen Virol.* 2008 avril; 89 (Pt 4): 910–4. pmid: 18343831
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
39. Marais DJ, Best JM, Rose RC, Keating P, Soeters R, Denny L, et al. Anticorps oraux dirigés contre le papillomavirus humain de type 16 chez les femmes atteintes de néoplasie cervicale. *J Med Virol.* 2001 septembre; 65 (1): 149–54. pmid: 11505457
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
40. Gissmann L. Réponses immunologiques à l'infection par le papillomavirus humain. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996 septembre; 23 (3): 625–39. pmid: 8869949
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
41. Carter JJ, Galloway DA. Réponse immunitaire humorale à l'infection par le papillomavirus humain. *Clin. Dermatol.* 1997; 15: 249–259. pmid: 9167909
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
42. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparaison des réponses des anticorps anti-capside des types 16, 18 et 6 des papillomavirus humains après une infection incidente. *J Infect Dis.* 2000 juin; 181 (6): 1911–9. pmid: 10837170
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
43. Touzé A, de Sanjosé S, Coursaget P, Almirall MR, Palacio V, Meijer CJ, et al. Prévalence des particules de type virus anti-virus du papillome humain de type 16, 18, 31 et 58 chez les femmes dans la population générale et chez les prostituées. *J Clin Microbiol.* 2001 décembre; 39 (12): 4344–8. pmid: 11724843
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
44. Stanley M. HPV - réponse immunitaire à l'infection et à la vaccination. *Cancer de l'agent infectieux.* 20 octobre 2010; 5:19. pmid: 20961432
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
45. Scherpenisse M, Schepp RM, Mollers M, Meijer CJ, Berbers GA, van der Klis FR. Caractéristiques des réponses anticorps spécifiques du VPH induites par l'infection et la vaccination: réactivité croisée, activité neutralisante, avidité et sous-classes d'IgG. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74797. pmid: 24058629
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
46. Hagensee ME, Koutsky LA, Lee SK, Grubert T, Kuypers J, Kiviat NB, et al. Détection d'anticorps cervicaux dirigés contre les antigènes de capsid du papillomavirus humain de type 16 (HPV-16) en relation avec la détection de l'ADN du HPV-16 et des lésions cervicales. *J Infect Dis.* 2000 avril; 181 (4): 1234–9. pmid: 10753726
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
47. Bélec L, Dupré T, Prazuck T, Tévi-Bénissan C, Kanga JM, Pathey O, et al. La surproduction cervico-vaginale d'IgG spécifiques au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) contraste avec la réponse locale IgA normale ou altérée dans l'infection par le VIH. *J Infect Dis.* 1995 septembre; 172 (3): 691–7. pmid: 7658060
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
48. Sasagawa T, Yamazaki H, Dong YZ, Satake S, Tateno M, et al. Réponses immunoglobulines-A et -G contre les particules de type virus (VLP) du papillomavirus humain de type 16 chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et de lésions intra-épithéliales cervicales. *Int J Cancer.* 9 février 1998; 75 (4): 529–35. pmid: 9466652
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
49. Petter A, Heim K, Guger M, Ciresa-Kö Nig A, Christensen N, Sarcletti M, et al. Anticorps IgG, IgM et IgA sériques spécifiques contre les particules de type virus du papillomavirus humain 6, 11, 16, 18 et 31 chez les femmes séropositives au virus de l'immunodéficience humaine. *J Gen Virol.* 2000 mars; 81 (Pt 3): 701–8. pmid: 10675407
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
50. Dillner J. La réponse sérologique aux papillomavirus. *Semin. Cancer Biol.* 1999; 9 : 423–430. pmid: 10712889
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
51. Bontkes HJ, de Grujil TD, Walboomers JM, Schiller JT, Dillner J, Helmerhorst TJ, et al. Réponses immunitaires contre les particules de type virus du papillomavirus humain (HPV) de type 16 dans une étude de cohorte de femmes atteintes de néoplasie intraépithéliale cervicale II. Les réponses IgA systémiques mais non locales sont corrélées à la clairance du VPH-16. *J Gen Virol.* 1999 février; 80 (Pt 2): 409–17.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
52. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE, 2015). Population étrangère par sexe et âge en 2012. (Dernière consultation en septembre 2019). http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF02162
53. Bélec L, Meillet D, Lévy M, Georges A, Tévi-Bénissan C, Pillot J. Évaluation de la dilution des sécrétions cervico-vaginales obtenues par lavage vaginal pour des tests immunologiques. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995 janvier; 2 (1): 57–61. pmid: 7719914
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
54. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Le système Bethesda 2001: terminologie pour la communication des résultats de la cytologie cervicale. *JAMA.* 24 avril 2002; 287 (16): 2114–9. pmid: 11966386
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

55. Mboumba Bouassa RS, Nodjikuombaye ZA, Sadjoli D, Adawaye C, Péré H, Veyer D, et al. Prévalence élevée de l'infection cervicale à virus du papillome humain à haut risque principalement couverte par le vaccin prophylactique Gardasil-9 chez les femmes adultes vivant à N'Djamena, au Tchad. *PLoS One*. 3 juin 2019; 14 (6): e0217486. pmid: 31158254
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
56. Buck CB, Thompson CD. Production de vecteurs de transfert de gènes à base de papillomavirus. *Curr Protoc Cell Biol*. 2007 Dec; Chapitre 26: Unité 26.1. pmid: 18228512
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
57. Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, Müller M, Lowy DR, Schiller JT. Le carraghénane est un puissant inhibiteur de l'infection par le papillomavirus. *PLoS Pathog*. 2006 Jul; 2 (7): e69. pmid: 16839203
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
58. Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, Kines R, Bernardo M, Choyke PL, et al. La transmission génitale du VPH dans un modèle murin est potentialisée par le nonoxynol-9 et inhibée par le carraghénane. *Nat Med*. 2007 juillet; 13 (7): 857–61. pmid: 17603495
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
59. Kondo K, Ishii Y, Ochi H, Matsumoto T, Yoshikawa H, Kanda T. *Virologie*. 20 février 2007; 358 (2): 266–72. pmid: 17010405
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
60. Kondo K, Ochi H, Matsumoto T, Yoshikawa H, Kanda T. Modification du vaccin à particules de type papillomavirus humain par insertion des épitopes L2 à réaction croisée. *J Med Virol*. 2008 mai; 80 (5): 841–6. pmid: 18360909
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
61. Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Edwards D, Munslow G, Soldan K, et al. Neutralisation des pseudovirus du papillomavirus humain non vaccinaux des groupes d'espèces A7 et A9 par des sérums vaccinaux bivalents contre le VPH. *Vaccin*. 3 novembre 2011; 29 (47): 8585–90. pmid: 21939712
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
62. Kwak K, Jiang R, Wang JW, Jagu S, Kimbauer R, Roden RB. Impact des inhibiteurs et des anticorps L2 sur l'infektivité de divers types de papillomavirus humains alpha et bêta. *PLoS One*. 9 mai 2014; 9 (5): e97232. pmid: 24816794
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
63. Eklund C, Unger ER, Nardelli-Haeffliger D, Zhou T, Dillner J. Étude collaborative internationale de compétence sur la sérologie du virus du papillome humain de type 16. *Vaccin*. 5 janvier 2012; 30 (2): 294–9. pmid: 22079074
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
64. Kelly H, Faust H, Chikandiwa A, Ngou J, Weiss HA, Segondy M, et al. Sérologie du papillomavirus humain chez les femmes vivant avec le VIH: séroprévalence spécifique au type, séroconversion et risque de réinfection cervicale. *J Infect Dis*. 2018; 218 (6): 927–936. pmid: 29850832
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
65. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Papillomavirus humain et maladies apparentées en France. Summary Report 10 décembre 2018 (consulté pour la dernière fois en septembre 2019). <http://www.hpvcntr.net/statistics/reports/FRA.pdf>
66. J'ai entendu, Cubie HA, Meshor D, Sasieni P; Groupe d'étude MACH-1. Caractéristiques de l'infection par le VPH au fil du temps chez les femmes européennes séropositives pour le VIH-1. *BJOG*. 2013 janvier; 120 (1): 41–9. pmid: 23121095
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
67. Heard I, Etienne I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, et al. Prévalence élevée des précurseurs du cancer anal associé au papillomavirus humain dans une cohorte contemporaine de femmes asymptomatiques infectées par le VIH. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (10): 1559–68. pmid: 25645213
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
68. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC, Favre M. Distribution des types de papillomavirus humains dans le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e79372. pmid: 24244490
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
69. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS, Bain PA, Maranda L., et al. Prévalence des génotypes du papillomavirus humain chez les femmes africaines présentant une cytologie cervicale normale et une néoplasie: une revue systématique et une méta-analyse. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122488. pmid: 25875167
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
70. Ginindza TG, Dlamini X, Almonte M, Herrero R, Jolly PE, Tsoka-Gwegweni JM, et al. Prévalence et facteurs de risque associés du virus du papillome humain à haut risque chez les femmes sexuellement actives, Swaziland. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0170189. pmid: 28114325
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
71. Kelly HA, Sawadogo B, Chikandiwa A, Segondy M, Gilham C, Lompo O, et al. Épidémiologie du papillomavirus humain à haut risque et des lésions cervicales chez les femmes africaines vivant avec le VIH / SIDA: effet de la thérapie antirétrovirale. *SIDA*. 14 janvier 2017; 31 (2): 273-285. pmid: 27755107
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
72. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Immunité acquise naturelle contre une infection génitale ultérieure par le papillomavirus humain: une revue systématique et une méta-analyse. *J Infect Dis*. 1er mai 2016; 213 (9): 1444–54. 21. pmid: 26690341
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

73. Castro FA, Dominguez A, Puschel K, Van De Wyngard V, Snijders PJ, Franceschi S, et al. prévalence et persistance de l'infection à papillomavirus humain à haut risque chez les femmes de Santiago, Chili. *BMC Infect Dis.* 3 juillet 2014; 14: 361. pmid: 24990706
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
74. de Araujo-Souza PS, Ramanakumar AV, Candeias JM, Thomann P, Trevisan A, Franco EL, et al. Déterminants de la séroréactivité de base au papillomavirus humain de type 16 dans l'étude de cohorte Ludwig-McGill. *BMC Infect Dis.* 18 novembre 2014; 14: 578. pmid: 25730386
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
75. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, et al. Séroprévalence du papillomavirus humain-16, -18, -31 et -45 dans une cohorte de population de 10000 femmes au Costa Rica. *Br J Cancer.* 6 octobre 2003; 89 (7): 1248–54. pmid: 14520455
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
76. Schwarz TF, Kocken M, Petäjä T, Einstein MH, Spaczynski M, Louwers JA, et al. Corrélation entre les taux d'anticorps contre le virus du papillome humain (HPV) -16 et 18 dans le sérum et les sécrétions cervico-vaginales chez les filles et les femmes vaccinées avec le vaccin HPV-16/18 avec adjuvant AS04. *Hum Vaccin.* 2010 Dec; 6 (12): 1054–61. pmid: 21157180
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
77. Scherpenisse M, Mollers M, Schepp RM, Meijer CJ, de Melker HE, Berbers GA, et al. Détection des anticorps IgG et IgA spécifiques du VPH systémiques et muqueux chez les adolescentes un et deux ans après la vaccination contre le VPH. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 février; 9 (2): 314–21. pmid: 23149693
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
78. Tjong MY, Zumbach K, Schegget JT, van der Vange N, Out TA, Pawlita M, et al. Anticorps contre les virus du papillome humain de type 16 et 18 protéines E6 et E7 dans les lavages cervico-vaginaux et le sérum de patients atteints de néoplasie cervicale. *Immunol viral.* 2001; 14 (4): 415–24. pmid: 11792070
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
79. Passmore JA, Marais DJ, Sampson C, Allan B, Parker N, Milner M, et al. Réponses IgG et IgA cervico-vaginales, orales et sériques au papillomavirus humain de type 16 chez les femmes atteintes de néoplasie intraépithéliale cervicale. *J Med Virol.* 2007 septembre; 79 (9): 1375–80. pmid: 17607771
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
80. Bieri C, Karem K, Poon AC, Swan D, Tortolero-Luna G, Follen M, et al. Corrélats des anticorps de la muqueuse cervicale dirigés contre le papillomavirus humain 16: résultats d'une étude cas-témoins. *Gynecol Oncol.* Décembre 2005; 99 (3 Suppl 1): S262–8. pmid: 16229879
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
81. Mestecky J, Moldoveanu Z, Russell MW. Unicité immunologique du tractus génital: défi pour le développement de vaccins. *Suis J Reprod Immunol.* 2005 mai; 53 (5): 208–14. pmid: 15833098
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
82. Stanley M. Réponses immunitaires aux virus du papillome humain. *Indian J Med Res.* 2009 septembre; 130 (3): 266–76. pmid: 19901436
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
83. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Série de mini-revue translationnelle sur les vaccins: surveillance de la vaccination contre le papillomavirus humain. *Clin Exp Immunol.* 2007 mai; 148 (2): 199–207. pmid: 17437418
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
84. Malik ZA, Hailpern SM, Burk RD. Des anticorps persistants dirigés contre des particules de type virus HPV après une infection naturelle protègent contre une infection cervico-vaginale ultérieure par un HPV apparenté et non apparenté. *Immunol viral.* 2009 Dec; 22 (6): 445–9. pmid: 19951181
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
85. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, et al. Étude épidémiologique de la séropositivité anti-HPV16 / 18 et du risque ultérieur d'infections aux HPV16 et -18. *J Natl Cancer Inst.* 3 novembre 2010; 102 (21): 1653–62. pmid: 20944077
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
86. Castellsagué X, Naud P, Chow SN, Wheeler CM, Germa MJ, Lehtinen M, et al. Risque d'infections nouvellement détectées et d'anomalies cervicales chez les femmes séropositives aux anticorps naturellement acquis contre le papillomavirus humain de type 16/18: analyse du bras témoin de PATRICIA. *J Infect Dis.* 15 août 2014; 210 (4): 517–34. pmid: 24610876
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
87. Safaeian M, Castellsagué X, Hildesheim A, Wacholder S, Schiffman MH, Bozonnet MC, et al. Risque d'infections à HPV-16/18 et anomalies cervicales associées chez les femmes séropositives aux anticorps naturellement acquis: analyse groupée basée sur les bras témoins de deux grands essais cliniques. *J Infect Dis.* 5 juin 2018; 218 (1): 84–94. pmid: 29718393
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
88. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effet du virus du papillome humain 16/18 L1 virus-like particules vaccin chez les jeunes femmes avec une infection préexistante: un essai randomisé. *JAMA.* 15 août 2007; 298 (7): 743–53. pmid: 17699008
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
89. Palmroth J, Namujju P, Simen-Kapeu A, Kataja V, Surcel HM, Tuppurainen M, et al. La séroconversion naturelle aux papillomavirus humains à haut risque (hrHPV) ne protège pas contre les génotypes HPV apparentés. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42 (5): 379–84. pmid: 20121650
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

90. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Immunogénicité et efficacité soutenues du vaccin HPV-16/18 avec adjuvant AS04: jusqu'à 8,4 ans de suivi. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 mars; 8 (3): 390–7. pmid: 22327492
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
91. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Évaluation de l'efficacité du vaccin quadrivalent contre les HPV 6/11/16/18 contre les maladies cervicales et anogénitales chez des sujets présentant des preuves sérologiques d'une infection antérieure au VPH de type vaccin. *Hum Vaccin.* 2009 octobre; 5 (10): 696–704. pmid: 19855170
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
92. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. Sécurité, immunogénicité et efficacité en fin d'étude du vaccin recombinant quadrivalent contre le VPH (types 6, 11, 16, 18) chez les femmes adultes de 24 à 45 ans. *Br J Cancer.* 28 juin 2011; 105 (1): 28–37. pmid: 21629249
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
93. Faust H, Toft L, Sehr P, Müller M, Bonde J, Forslund O, et al. Anticorps neutralisants et réactifs croisés contre le virus du papillome humain induits chez des sujets séropositifs après vaccination avec des vaccins anti-VPH quadrivalents et bivalents. *Vaccin.* 2016; 34 (13): 1559-1565. pmid: 26896686
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
94. Lacey CJ. Vaccination contre le VPH dans l'infection à VIH. *Papillomavirus Res.* 2019; 8: 100174. pmid: 31252073
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- Organisation Mondiale de la Santé. Vaccins contre le papillomavirus humain. Document de synthèse de l'OMS. Releve epidemiologique hebdomadaire /
95. Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations = Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations. 2009; 84 (15): 118–31.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
96. Organisation Mondiale de la Santé. 2013 Organisation mondiale de la santé. Plan d'action mondial pour la prévention et le contrôle des maladies non transmissibles 2013-2030. 2013. (Dernière consultation en septembre 2019). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1