

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : KOKOTEK Prénoms : Maud
Date et Lieu de naissance : 19/11/1977 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 7 Février 2011

Introduction du vaccin Gardasil® :
Expérience d'un programme de vaccination
Systématisé et organisé
menée par la Mairie de Paris sur un territoire parisien
entre février 2009 et mars 2010.

Président de thèse :

Professeur Elisabeth Bouvet

Directeur de thèse :

Docteur Sylvie Larnaudie

*Je tiens à remercier La Présidente de cette thèse,
Madame le Professeur Elisabeth BOUVET
Pour son soutien, son aide et sa profonde implication dans ce travail.
Je lui exprime ma gratitude, mon respect et ma fidélité sans faille.*

Ma sincère gratitude et vive reconnaissance

A Madame le Professeur Françoise BRUN-VEZINET,

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe LUCET,

Au Docteur Alain EDDI

Pour leur participation au jury de cette thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement ma Directrice de thèse

Le Docteur Sylvie LARNAUDIE

Qui est à l'origine de cette thèse et qui a mis en moi toute sa confiance.

Merci à elle sans qui cette thèse n'aurait pu voir le jour

Merci au Docteur Arthur FOURNIER

Pour son aide précieuse, sa gentillesse et son amitié

Merci à Michèle LE MASSON

Pour sa contribution active à ce travail et sa patience.

A mon père,

A ma mère,

A ma sœur,

Je les remercie pour tout leur amour et leur soutien.

Sans leur appui rien de tout ceci n'aurait été possible.

A mon mari, David

Sans qui je ne serais pas venue à bout de ce travail.

Qu'il soit assuré de tout mon amour.

Cette thèse est aussi la sienne.

A mon fils, Joshua

Qui m'a beaucoup divertie pendant ce travail

à ma plus grande joie.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de sécurité des Produits de Santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé

ASV : Atelier santé ville

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France

CTV : Comité Technique des Vaccinations

CUCS : Contrat urbain de cohésion sociale

DASCO : Direction des Affaires scolaires

DTP : vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite

EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments

ESJ : Espace Santé Jeunes

FCV : Frottis cervico-vaginal

HBSC : Health Behaviour In School-Age Children

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HPV : Papillomavirus Humain

HPV BR : Papillomavirus Humain dit à bas risque oncogène

HPV HR : Papillomavirus Humain dit à haut risque oncogène

IST : Infection sexuellement transmissible

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

NP : Non précisé

NPAI : N'habite pas à l'adresse indiquée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRSP : Plan Régional de Santé Publique

PNNS : Programme National Nutrition Santé

ROR : vaccin combiné contre la rougeole les oreillons et la rubéole

TEC : transport en commun

UE : Union Européenne

TABLE DES MATIERES

1. Introduction

1.1 Historique du vaccin

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde

1.2.2 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans l'Union Européenne (27 états membres)

1.2.3 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France

1.3 Les Papillomavirus

1.3.1 Structure

1.3.2 Classification

1.3.3 Histoire naturelle de l'infection à HPV.

1.3.4 Epidémiologie de l'infection génitale à HPV.

1.3.5 Epidémiologie de l'infection à HPV-HR dans les lésions de haut grade et le cancer du col de l'utérus.

1.4 Lésions bénignes à papillomavirus

1.4.1 Traitement et retentissement psychologique.

1.5 Histoire naturelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

1.5.1 Cofacteurs de carcinogénèse.

1.5.1.1 les facteurs environnementaux ou exogènes.

1.5.1.2 les cofacteurs viraux.

1.5.1.3 les facteurs endogènes ou propres à l'individu.

1.6 Lésions pré-invasives du col et les cancers du col de l'utérus.

1.6.1 Lésions pré invasives du col de l'utérus.

1.6.2 Cancers du col de l'utérus.

1.7 Prévention de l'infection à HPV

1.7.1 Le frottis cervico-vaginal : efficacité et limites.

1.7.2 Autres techniques de dépistage.

1.7.3 Les autres moyens de prévention

1.8 Le vaccin prophylactique anti papillomavirus humain

1.8.1 Présentation des vaccins

1.8.2 Efficacité et tolérance

1.8.3 Coût du vaccin

1.8.4 Perception du vaccin en France et dans les autres pays par les professionnels de santé et les jeunes filles

1.9 Organisation du dépistage en France

1.10 Organisation de la vaccination anti-HPV dans le monde et en France

1.11 Recherche du statut vaccinal pour l'Hépatite B

1.12 Financement de cette « campagne » de vaccination.

1.13 Vaccin anti-HPV : un nouveau vaccin, son utilisation encadrée dans trois centres de vaccination de la Mairie de Paris.

2. Méthode

2.1. Type d'étude

2.2 Choix des arrondissements pilotes

2.3 Intérêt de l'association de la campagne de vaccination avec une consultation de prévention

2.4. Présentation de la consultation de prévention proposée lors de la vaccination

2.5 Déroulement de l'enquête

2.5.1 Recensement de la population cible

2.5.2 Contenu de la convocation

2.5.3 Nombre de convocations envoyées

2.5.4 Déroulement de l'enquête

2.5.5 Recherche du statut vaccinal pour l'hépatite B.

2.6 Méthodologie statistique

2.6.1 Recueil des données

2.6.2 Analyse des données

3. Résultats

3.1 Nombre de convocations envoyées

3.1.1 Lettres arrivées à leur destinataire

3.1.2 Taux de réponse

3.1.3 Nombre de consultations de prévention réalisées.

3.1.4 Nombre de premières doses administrées

3.1.5 Nombre de deuxièmes doses administrées.

3.1.6 Nombre de troisièmes doses administrées.

3.1.7 Vaccination complète et observance

3.1.8 Effets secondaires

3.2 Population étudiée

3.2.1 Pays de naissance

3.2.2 Classe fréquentée

3.2.3 Statut d'assuré social

3.2.4 Pays de naissance des parents des jeunes filles.

3.2.5 Fratrie.

3.2.6 Langues parlées par les jeunes filles.

3.3 Habitus

3.3.1 IMC et habitudes alimentaires

3.3.1.1 IMC

3.3.1.2 Habitudes alimentaires

3.3.2 Activité physique

3.3.3 Evaluation du sommeil

3.3.4 Activités sédentaires

3.3.5 Tabac, alcool et autres addictions éventuelles.

3.4 Statut sexuel et gynécologique des patientes

3.4.1 Gynécologie

3.4.1.1 Age des premières règles, et stade pubertaire

3.4.1.2 Suivi gynécologique

3.4.2 Sexualité

3.4.2.1 Premiers rapports sexuels

3.4.2.2 Parlent de leur sexualité en famille

3.4.2.3 Connaissance des modes de contraception

3.4.2.4 Connaissance des risques d'infections sexuellement transmissibles

3.4.2.5 Orientation en milieu de soins

3.4.2.6 Statut vaccinal pour l'Hépatite B

3.5 Influence sur l'observance : analyse univariée

4. Discussion

4.1 Biais

4.1.1 Biais d'échantillonnage

4.1.1.1 Age

4.1.1.2 Adresse et scolarisation en établissement public

4.1.1.3 Langue parlée par la famille et maîtrise de la lecture

4.1.1.4 Choix des arrondissements « pilotes »

4.1.1.5 Changements d'adresse

4.1.2 Biais de sélection

4.1.2.1 Biais de recrutement

4.1.2.2 Biais d'auto sélection

4.1.2.3 Biais d'indication

4.1.2.4 Biais par survie sélective (décès précoce de certaines jeunes filles)

4.1.3 Biais d'investigation

4.1.3.1 Biais liés aux informations recueillies ou aux enquêtés

4.1.3.2 Biais liés aux enquêteurs

4.1.3.3 Biais de perdue de vue

4.1.4 Biais d'analyse

4.2 Taux de réponse

4.2.1 Taux de réponse global

4.2.2 Comparaison avec une pratique courante du service des vaccinations de la mairie de Paris : la vaccination dT-Polio et ROR.

4.2.3 Comparaison du taux de réponse à la vaccination de la population générale par Gardasil® en région parisienne

4.2.4 Nombre de consultations de préventions réalisées

4.3 Nombre de doses administrées et couverture vaccinale

4.3.1 Effets de l'épidémie de la Grippe H1N1

4.3.2 Résultats complémentaires

4.4 Effets secondaires

4.5 Effets collatéraux.

4.6 Caractéristiques de la population de notre échantillon

4.6.1 Origine ethnique des jeunes filles, de leurs parents, langue parlée en famille et fratrie

4.6.2 Statut d'assuré social

4.6.3 Classe fréquentée

4.7 Habitus de notre échantillon

4.7.1 IMC et habitudes alimentaires

4.7.2 Activité physique et facteurs de sédentarité

4.7.3 Quantification et évaluation du sommeil

4.7.4 Addictions

4.7.5 Age des 1ères règles et stade pubertaire

4.7.6 Suivi gynécologique, activité sexuelle et possibilité de communication sur ces sujets.

4.7.7 Evaluation des connaissances de la contraception et des IST

4.7.8 Découverte de « problèmes » médicaux et orientation médicale.

4.8 Les données socio-économiques qui auraient pu être recueillies pour aller plus loin.

5. Conclusion

Annexes

Bibliographie

1. Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le second cancer de la femme dans le Monde et est responsable d'environ 250 000 décès par an au niveau mondial [1].

En France, en 2000, le cancer du col utérin est au 8^{ème} rang des cancers de la femme mais reste le 2^{ème} cancer de la femme jeune (18-44 ans) [1]

L'infection par le Papillomavirus humain (HPV) constitue la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles (IST).

Le pic d'infection des voies sexuelles par les HPV génitaux est observé au moment des premiers rapports sexuels. A 20 ans près de 40% des jeunes femmes ont déjà été infectées par un HPV. En France, l'âge moyen au premier rapport sexuel est de 17,6 ans pour les femmes ; 18,5% des filles de 15 ans déclarent par ailleurs avoir eu des relations sexuelles [16; 17].

La vaccination contre les infections ano-génitales à Papillomavirus humain devant logiquement s'adresser aux jeunes filles n'ayant jamais été en contact avec le virus, la population cible s'avère donc très jeune.

Depuis 2003 le ministère de la santé a inscrit le dépistage de ce cancer comme une priorité de santé publique dans le cadre du plan cancer. [3]

L'infection par des papillomavirus humains oncogènes dits à haut risque (PV HR) est le facteur de risque majeur pour le développement du cancer du col de l'utérus. [4; 5]

En effet, l'apparition de ce cancer est précédée par le développement de lésions précancéreuses qui sont dépistables au moyen du frottis cervical, celui-ci constituant donc une bonne prévention secondaire.

Il n'existe pas à ce jour de dépistage organisé au niveau national pour le cancer du col de l'utérus; en 2006, seules trois structures de gestion organisent une expérimentation de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin), l'Isère et la Martinique, le Doubs ayant arrêté son programme fin 2004. (Programmes de dépistage organisés ayant été mis en place depuis les années 1990). [6]

Les Papillomavirus Humains dits à « haut risque » oncogène sont retrouvés dans près de 99,7% des cancers du col de l'utérus. [7]

Plus de 120 génotypes du virus ont été décrits chez l'être humain; les deux génotypes les plus fréquemment associés au cancer du col sont les HPV-16 et 18 respectivement associés à environ 50 et 20% des cancers du col. [7; 8]

Après de nombreuses années de recherche, deux vaccins anti-papillomavirus humain, Gardasil® et Cervarix®, ont été mis au point et sont disponibles sur le marché en France depuis le 23 novembre 2006 [9] pour le Gardasil® et depuis septembre 2007 pour le Cervarix®.

La vaccination par les vaccins Gardasil® et Cervarix® (avec une recommandation préférentielle pour le Gardasil®) est actuellement recommandée aux jeunes filles de 14 ans et en rattrapage chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport. [10]

Le dépistage par frottis cervical demeure toutefois indispensable du fait de l'absence de protection complète conférée par la vaccination.

Le développement de ce vaccin constitue une avancée médicale majeure dans la prévention primaire du cancer du col de l'utérus.

Cette prévention primaire du cancer du col de l'utérus devrait permettre une réduction significative du coût relatif du diagnostic et de la prise en charge des lésions intermédiaires dues aux HPV et du cancer du col de l'utérus.

L'enjeu considérable que représente l'arrivée de ce vaccin soulève de nombreuses questions et suscite de multiples travaux de recherches et d'étude.

Le service des Vaccinations de la Mairie de Paris a pour vocation de proposer des consultations de vaccinations gratuites, avec une attention particulière pour les sujets jeunes et/ou en situation précaire.

La vaccination par Gardasil® entre donc parfaitement dans ces objectifs.

C'est pourquoi le service de vaccination de la Mairie de Paris a débuté en 2009 une expérience de vaccination par le vaccin Gardasil® dans le cadre d'une consultation de prévention proposée aux jeunes filles de 14 ans résidant dans trois arrondissements parisiens, et ce avec le soutien de la Ville de Paris et de la CPAM.

L'objectif de cette thèse est d'expliquer le déroulement de cette démarche vaccinale, originale par son caractère organisé et systématisé, d'en apporter les résultats en termes d'observance vaccinale, et d'en souligner les bénéfices ainsi que les limites.

1.1 Historique du vaccin

En 1972, le Docteur Harald zur Hausen, médecin et virologue allemand, est nommé professeur du département de Virologie de l'Université d'Erlangen-Nuremberg en Bavière, et il débute ses travaux de recherche sur le rôle des papillomavirus humains dans la genèse des cancers du col de l'utérus.

Ce sont les papillomavirus qui ont été à l'origine du premier modèle de tumeur en lien avec un virus à ADN découvert en 1920 par Shope chez le lapin.

Le Docteur Harald zur Hausen suppose pour la première fois le rôle déterminant de l'infection à Papillomavirus humains dans le développement d'un cancer utérin en 1976, supposition qui sera confirmée plus tard par des études épidémiologiques et fondamentales.

Certaines études menées sur l'animal vont énormément participer à la compréhension du rôle des principales protéines virales du papillomavirus en lien avec le terrain génétique, comme le papillomavirus de Shope chez le lapin « cotton-tail », le papillomavirus du chien ou le papillomavirus bovin.

C'est ainsi que les principes de la protection par des anticorps neutralisants ont pu être posés.

En 1984 commencent les recherches sur un vaccin anti-HPV, recherches qui ont mené entre autres au développement d'un vaccin contre le papillomavirus humain.

Le professeur Harald zur Hausen reçoit en 2008 le prix Nobel de physiologie-médecine pour ses travaux.

Il aura donc fallu plus de 20 ans pour parvenir à élaborer un vaccin prophylactique et obtenir sa mise sur le marché.

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le Monde

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin dans le Monde (plus de 493 000 cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005) et la première cause de mortalité féminine par cancer avec 274 000 décès estimés en 2002. [14]

La répartition de l'incidence de ce cancer selon les pays est très inégale ; en effet près de 83% des nouveaux cas de cancer surviennent dans les pays en voie de développement, pays où le cancer du col utérin est le premier cancer en terme de mortalité. [14; 15]

On note également selon les pays une variation importante du taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale (2,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes en Egypte contre 47,3 au Zimbabwe). [16]

Le risque pour une femme de développer un cancer du col de l'utérus au cours de la vie est estimé à 4% dans les pays en voie de développement contre moins de 1% dans les pays développés. [17; 18; 19]

1.2.2 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans l'Union Européenne (27 états membres)

En 2004, le nombre de nouveaux cas de cancers du col utérin a été évalué à environ 31 000, le nombre de décès dus à ce cancer à 14 000, plaçant ainsi le cancer du col de l'utérus au neuvième rang des cancers féminins pour l'incidence et au douzième rang pour la mortalité au sein de l'UE. [20]

On observe également au sein de l'Union Européenne une disparité entre incidences et taux de mortalités selon les pays, avec notamment un inquiétant contraste entre les états de l'Est et de l'Ouest de l'Europe: par exemple, le taux d'incidence standardisé sur

la structure d'âge de la population mondiale en 2004 (nombre de cancers du col de l'utérus pour 100 000 femmes) varie de 12,7 en Albanie à presque 37 en République Tchèque. Pour des pays plus riches tels que le Royaume-Uni, la France et l'Allemagne, le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale en 2004 est estimé respectivement à 44,2 et 22,1 et 23,6.

De même, les taux d'incidence et de mortalité standardisés variaient également en 2004 entre les 15 anciens états membres de l'UE et les 10 nouveaux états membres : les taux d'incidence et de mortalité standardisés étaient respectivement de 9,5 et 2,8 pour les 15 anciens états membres de l'UE, de 16,7 et 7,0 pour les 10 nouveaux états membres et de 10,7 et 3,5 pour les 25 états membres de l'UE. [20]

L'incidence du cancer du col utérin rapportée à l'incidence totale des cancers est la plus élevée entre 30 et 34 ans (14,4%).

En Europe, l'incidence de ce cancer semble se stabiliser au cours de ces dernières années et ce, que les pays bénéficient d'un programme de dépistage organisé ou non.

1.2.3 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France

En 2000, c'est le huitième cancer féminin en termes d'incidence avec 3 387 nouveaux cas diagnostiqués, mais le deuxième cancer de la femme jeune âgée de moins de 50 ans. [2]

En 2005, les estimations réalisées selon la même méthodologie (que pour l'année 2000), rapportent 3068 cas estimés plaçant ce cancer au dixième rang en terme de fréquence (avec un intervalle de confiance à 95% de [2 739-3 399]); le taux d'incidence standardisé (Monde) est de 7,1 pour 100 000 femmes.

Toujours pour l'année 2005, le cancer du col de l'utérus est à la quinzième place en termes de mortalité chez la femme avec 1067 décès estimés, et à la douzième place si l'on prend en compte le taux de mortalité standardisé (Monde) qui est de 1,9 pour 100 000 femmes. [17; 21]

Il constitue la première cause de mortalité par cancer chez la femme âgée de 22 à 32 ans, et la seconde après le cancer du sein chez la femme âgée de 32 à 42 ans.

Plus de 50% des décès par cancer du col de l'utérus ont lieu avant 65 ans avec un pic de mortalité à 50 ans. [22]

Quasi inexistant avant l'âge de 20 ans, l'incidence de ce cancer augmente jusqu'à atteindre son maximum (20 cas pour 100 000) chez les femmes âgées de 40 ans, puis diminue jusqu'à 50 ans pour se stabiliser ensuite autour de 17 nouveaux cas pour 100 000 femmes. [2]

L'âge moyen au moment du diagnostic de cancer est de 51 ans soit inférieur à l'âge moyen de découverte de l'ensemble des cancers de la femme (et de l'homme) qui est de 66,5 ans.

Le dépistage des anomalies cytologiques par le frottis cervical a permis au cours de ces 20 dernières années de réduire l'incidence de ce cancer d'environ 3% par an et ce malgré l'absence d'un programme de dépistage organisé. [2]

En effet, on observe une diminution du taux d'incidence du cancer du col utérin entre 1980 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,9%. De même le taux de mortalité a diminué de 4% par an sur la même période.

Entre 2000 et 2005, on note une décroissance du taux d'incidence de 1,8% par an et celle du taux de mortalité de 3,2% par an. [17; 21]

Ainsi, on remarque que cette décroissance tend à se ralentir depuis 2000, et ce malgré les progrès et succès des analyses des anomalies cytologiques par les frottis cervicaux.

Le dépistage a donc ses limites : environ 40% des cancers du col de l'utérus seraient diagnostiqués chez des femmes correctement dépistées selon les recommandations officielles.

On comprend ici en quoi la prévention primaire par la vaccination prend toute son importance pour améliorer ce problème majeur de santé publique.

1.3 Les Papillomavirus

Ce n'est qu'en 1933 que le premier papillomavirus a été mis en évidence et il faudra attendre la microscopie électronique pour mettre en évidence les particules virales en 1950 et la biologie moléculaire pour permettre l'identification génomique du virus depuis les années 70.

La découverte en 1985 de l'amplification génique permettra des avancées spectaculaires dans la connaissance précise de la structure du papillomavirus Humain.

La vaste famille des petits virus à ADN que représentent les papillomavirus, est à l'origine d'infections tant chez l'homme que chez de nombreuses espèces animales.

Ces virus présentent un tropisme strictement épithélial (cutané ou muqueux); ils favorisent la prolifération, bénigne ou maligne, des cellules qu'ils infectent.

1.3.1 Structure

Les Papillomavirus humains appartiennent à la famille des Papillomaviridae.

Il s'agit de petits virus nus (c'est à dire non enveloppés) constitués d'une capsid isocédrique de petite taille (de 45 à 55 nanomètres de diamètre) elle-même formée de 72 capsomères.

Le génome viral se présente sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire bicaténaire de 8000 paires de bases. Seul un brin est codant et il comporte trois régions : la région L (Late), la région E (Early) et la région Upstream Regulatory Region (URR).

- La région L (Late), tardivement traduite, code pour des protéines de structure L1 et L2 qui composent la capsid, L1 constituant 80% de cette dernière.

Ces protéines sont porteuses des antigènes de groupe, eux-mêmes cibles des anticorps neutralisants. La protéine L1 a la capacité de s'assembler spontanément en pseudo particules virales : c'est cette capacité qui est exploitée dans la fabrication des vaccins, ainsi que dans l'étude « des mécanismes d'entrée et de diffusion cellulaire du virus. » [23]

- La région E (Early), traduite précocement, code pour des protéines non structurales E1, E2, E4, E5, E6 et E7 qui régulent la réplication virale et le maintien de l'infection. Les protéines E1 et E2 sont impliquées dans la réplication du génome viral, tandis que les protéines E5, E6 et E7 ont quant à elles un rôle déterminant dans le processus de prolifération et de transformation cellulaire.

- La région (URR) est une région non codante contenant les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription.

Les papillomavirus sont des virus extrêmement résistants du fait de la structure de leur capsid ; que ce soit dans le milieu extérieur, à la congélation et la dessiccation, cette résistance facilite donc leur transmission indirecte par les sécrétions génitales [23]

Regroupés au sein d'une famille unique, les « Papillomaviridae », et ce en fonction de leurs caractéristiques génétiques et moléculaires, on distingue au sein de cette famille des papillomavirus à tropisme muqueux et des papillomavirus à tropisme cutané.

Plus de 200 types de papillomavirus humains (HPV) ont été identifiés et le génome de 118 HPV a été entièrement séquencé, parmi lesquels 96 PV humains et 22 PV animaux [22; 26]

1.3.2 Classification

La classification actuelle des papillomavirus repose sur la base du séquençage de la région codant pour la protéine majeure de capsid L1, qui est la protéine la plus conservée.

On distingue au sein de cette famille des « genres », définis par un degré d'homologie inférieur à 60% de la séquence L1(5 genres de HPV et 7 de PV animaux), puis au sein de ces « genres », des « espèces »(60 à 70% d'homologie) et des « types »(71 à 89% d'homologie, soit au moins 10% de divergence).Puis au sein des « types » existent des « variants »(moins de 2% de divergence).[23]

Retenons, concernant les HPV, qu'environ 40 d'entre eux infectent le tractus génital muqueux, et que ceux ci sont divisés en deux catégories selon leur risque oncogène.

On distingue donc :

- les HPV de bas risque (HPV BR) : génotypes 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 84.

Ils ne présentent pas de risque oncogène. Ils sont responsables des condylomes anogénitaux.

- les HPV de haut risque (HPV HR) : génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et les HPV dits potentiellement à haut risque : génotypes 26, 53, 66, 68, 73, 82.

Ils sont associés à un risque relatif de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses.

Parmi les papillomavirus muqueux à haut risque, HPV 16 et HPV 18 sont à eux seuls responsables de 70% des cancers du col utérin, et plus de 60% des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de grade 3.

Il est actuellement admis que l'infection par un papillomavirus humain est une condition nécessaire au développement d'un cancer du col utérin : en effet on retrouve la présence du génome viral dans 99,9% des cancers du col et dans plus de 80% des lésions de haut grade.

D'autres cancers sont actuellement attribuables aux HPV comme les cancers anaux (90%), vulvo-vaginaux (40%), du pénis (40%), de la bouche (3%), de l'oropharynx (12%). [23].

Les HPV sont également responsables d'affections cutanéomuqueuses bénignes fréquentes. Au niveau cutané, ils sont essentiellement à l'origine de lésions bénignes de type verrues se développant sur les mains et la plante des pieds. Au niveau muqueux, ils représentent comme nous l'avons déjà vu une véritable IST ; les lésions bénignes rencontrées sont dominées par les condylomes acuminés anogénitaux que nous développerons plus tard.

Les HPV peuvent également être responsables d'infections cutanées chroniques et profuses comme au cours d'une génodermatose rare, l'épidermodysplasie verruciforme. [23]

1.3.3 Histoire naturelle de l'infection à HPV.

L'infection génitale par un HPV constitue une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) dans la population générale (avec les infections à *Chlamydia Trachomatis* et à *Trichomonas Vaginalis*) et est en revanche la première IST d'origine virale et ce avant l'herpès génital (Herpes Simplex Virus, de type 2 le plus souvent). L'incidence des infections génitales à HPV chez la femme dans le monde est estimée à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV [19; 27; 28].

Les Papillomavirus Humains sont essentiellement transmis par contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse [49]; ils sont donc préférentiellement transmis par contact sexuel, et ce souvent lors des premiers rapports [50]. Les hommes peuvent également être infectés au niveau pénien ou anal et représentent donc un vecteur majeur des papillomavirus génitaux [51; 52]. Les HPV génitaux peuvent également être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales ; par ailleurs, les infections externes peuvent migrer au niveau du col de l'utérus. Ainsi, une infection à HPV du col utérin peut exister en l'absence de tout rapport sexuel et de pénétration. Une recherche d'une autre localisation sur l'ensemble du périnée doit toujours être effectuée devant la découverte d'une lésion du col.

C'est pourquoi la protection conférée par le préservatif n'est que partiellement efficace ; Cependant, l'utilisation du préservatif semble diminuer de façon significative la fréquence des infections cervicales et vulvo-vaginales par les HPV [19; 40; 53].

Le mécanisme de la transmission des HPV étant identique quelque soit les génotypes, plusieurs espèces d'HPV peuvent être simultanément ou successivement transmises; de même les co-infections sont fréquentes dans la population générale féminine (20 à 30%)[54].

Les papillomavirus présentent une spécificité stricte d'espèce et ne se répliquent qu'au sein des cellules des épithéliums stratifiés.

Les virus pénètrent l'épithélium via de micro lésions et infectent les cellules de la couche basale, seules capables de proliférer.

Les cellules cibles des virus sont facilement accessibles au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol, d'où la localisation fréquente des lésions virales à ce niveau.

Les récepteurs du virus ainsi que le mécanisme demeurent encore inconnus.

Le cycle viral suit la différenciation de l'épithélium. La réplication du génome viral s'effectue dans les cellules basales. L'ADN viral, après décapsidation, migre ensuite vers le noyau cellulaire, où se produisent la réplication du génome viral et le maintien de ce génome dans les cellules basales et supra basales en phase de synthèse d'ADN, indispensable au cycle viral. Les protéines de structure L1 et L2 permettent d'assembler des particules virales et d'encapsider l'ADN viral : elles sont exprimées dans les zones différenciées plus ou moins kératinisées selon l'épithélium.

Les cellules chargées de virions vont ensuite desquamer et se lyser à la surface de l'épithélium, assurant ainsi la diffusion virale.

Au sein de ces cellules infectées, la présence d'inclusions virales, appelées koïlocytes, permet leur reconnaissance ; en effet, ces koïlocytes sont pathognomoniques de l'infection par HPV, et sont recherchés et visibles sur le frottis cervico-utérin.

A savoir qu'une infection par un génotype de HPV n'est pas immunisante vis à vis des autres génotypes et que des co-infections par plusieurs génotypes d'HPV sont possibles.

Le plus souvent, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV au niveau du col utérin sont inapparentes et transitoires ; les anomalies cytologiques et histologiques qu'elles ont pu induire disparaissent spontanément : c'est ce qu'on appelle la clairance virale (guérison spontanée) [29; 30; 31; 32]. En effet, l'élimination de l'infection virale des HPV ou clairance virale est assez rapide et fréquente ; environ 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois [33; 34; 35].

Le cycle viral normal et l'évolution vers une prolifération maligne au cours d'une infection par un HPV muqueux génital est détaillé en annexe 1, d'après [23].

1.3.4 Epidémiologie de l'infection génitale à HPV.

L'incidence des infections génitales à HPV chez la femme dans le Monde est estimée à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV [19 ; 27 ; 28].

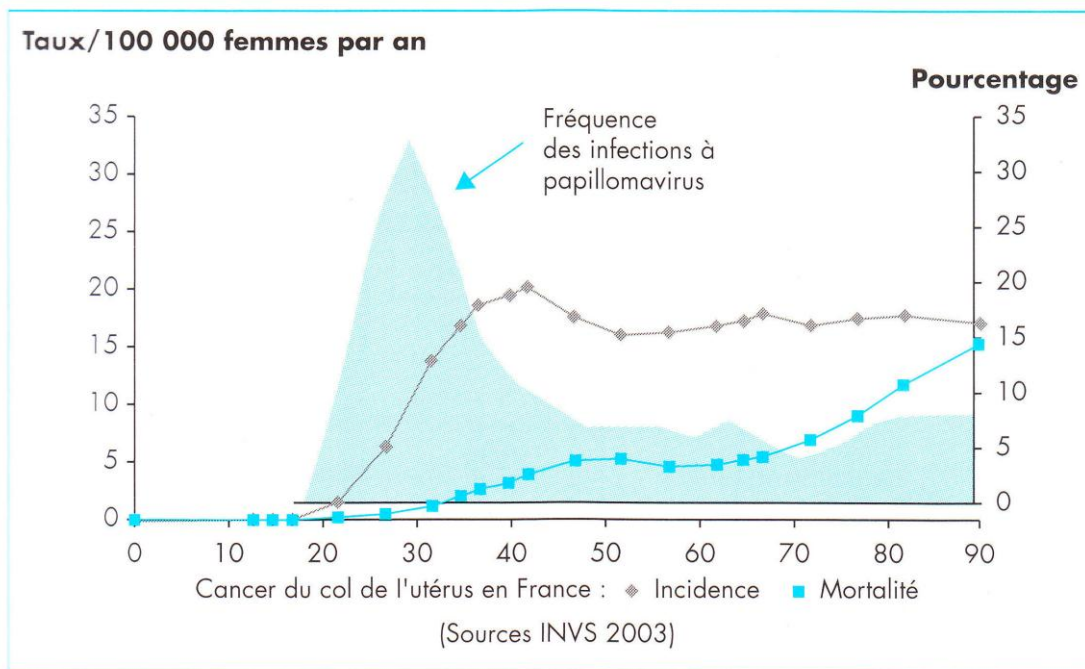
On observe un pic d'infection au moment des premiers rapports (ce qui souligne encore la transmission sexuelle de l'infection). A 20 ans, près de 40% des jeunes femmes ont été

infectées par un HPV. La prévalence de l'infection diminue ensuite à cause de la clairance spontanée et atteint 10% à partir de 30 ans [55].

On estime que 70% des femmes et des hommes sexuellement actifs sont exposés aux HPV à un moment donné de leur vie, et ce, le plus fréquemment, rapidement après le début de leur vie sexuelle. Quant aux femmes, 60% d'entre elles seraient infectées dans les 5 ans suivant leurs premières relations sexuelles [56; 57].

Chez l'homme, la prévalence de l'infection varie de 20 à 80% selon les études, mais elle est dans l'ensemble plus faible que chez la femme [52].

Figure 1. Epidémiologie de l'infection par les HPV génitaux chez la femme en fonction de l'âge.



1.3.5 Epidémiologie de l'infection à HPV-HR dans les lésions de haut grade et le cancer du col de l'utérus.

En ce qui concerne la prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène, on observe également une dépendance avec l'âge. Voir annexe 2.

La prévalence en France des génotypes 16 et 18 des HPV est estimée respectivement à 57% et 4% des lésions malpighiennes de haut grade du col de l'utérus [58].

Ces estimations sont comparables aux chiffres retrouvés en Europe et dans le Monde.

Les études EDITH publiées dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) en mai 2009 retrouvent quant à elles une prévalence de 62% pour l'HPV 16 dans les lésions CIN 2/3, et en seconde position, une prévalence de 15% de l'HPV 31. [59].

En ce qui concerne le cancer du col de l'utérus, on retrouve en France une prévalence des génotypes 16 et 18 évaluée respectivement à 51-55% et 10-16%, chiffres comparables aux données retrouvées dans le Monde [60 ; 61].

Plus récemment, l'étude EDITH place l'HPV 16 en première place en terme de prévalence dans le cancer du col utérin avec une prévalence de 73%, suivi de l'HPV 18 avec une prévalence de 19% [59].

1.4 Lésions bénignes à papillomavirus

Les condylomes acuminés externes constituent des lésions bénignes viro-induites par les HPV 6 et 11 dans plus de 90% des cas [62].

La transmission se fait essentiellement par contact direct, par voie sexuelle. Le risque de transmission est évalué entre 60 et 70% après un seul contact.

Les signes cliniques n'apparaissent qu'après 3 à 6 mois suivant l'infection initiale ; cependant, l'infection peut persister à l'état latent pendant plusieurs mois voire plusieurs années.

Les localisations les plus fréquemment rencontrées chez la femme sont le périnée, la vulve, les petites et grandes lèvres, et la région péri anale.

Le diagnostic des condylomes acuminés est clinique et différencie 3 types de condylomes : les condylomes acuminés, papuleux et plans.

L'incidence des condylomes acuminés externes, une des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes dans le Monde, est en augmentation dans les pays développés. En Europe et aux Etats-Unis, le pic d'incidence est observé chez les jeunes âgés de 20 à 24 ans. En France, bien que peu d'études aient été menées, le pic d'incidence est observé dans la même tranche d'âge ; l'incidence annuelle est estimée à 107 nouveaux cas pour 100 000 habitants [63].

L'évolution des condylomes acuminés externes se fait généralement vers l'extension des lésions en nombre et en taille ; la régression spontanée existe, mais est peu fréquente.

1.4.1 Traitement et retentissement psychologique.

Les traitements actuels sont de 3 types : destruction physique (électrocoagulation, cryothérapie, laser CO2 et exérèse chirurgicale), chimique et par immunomodulateurs (5 Fluoro-uracile, podophylline, interféron).

Ces traitements sont efficaces mais on observe un taux de récurrence élevé ; ces récurrences très fréquentes sont à l'origine d'un retentissement psychologique et d'une altération de la qualité de vie.

1.5 Histoire naturelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

Tous les génotypes d'HPV sont responsables de lésions ou proliférations de bas grade.

En revanche ce sont les HPV à haut risque oncogène qui sont associés en majorité aux lésions de haut grade et aux cancers invasifs.

Au niveau du col utérin, comme au niveau de toutes les autres muqueuses génitales ou oropharyngées, les lésions de haut grade ou les cancers sont généralement précédés par la survenue d'une lésion de bas grade.

L'évolution vers le cancer nécessite bien sûr la persistance de l'infection par l'HPV, mais le fait qu'il s'agisse d'un HPV à haut risque, ainsi que la présence d'autres cofacteurs est fondamental dans le phénomène de carcinogénèse.

Les études de cohorte montrent que seulement 10% des infections par un HPV muqueux génital évoluent vers une lésion de haut grade et un cancer, et ce en 10 à 20 ans [36 ; 37].

Nous avons vu que le facteur essentiel à l'évolution vers le cancer du col utérin est la persistance de l'infection à HPV à haut risque oncogène.

Le lien causal entre les infections à HPV HR et le cancer du col de l'utérus a été bien établi par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui classent les deux génotypes HPV 16 et 18 comme agents carcinogènes.[7]

L'infection persistante à HPV oncogène est donc sans conteste un facteur nécessaire mais non suffisant à l'évolution vers le cancer du col utérin: moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie [7; 34; 38]

1.5.1 Cofacteurs de carcinogénèse.

Ainsi d'autres facteurs participant à la persistance de l'infection et à la carcinogénèse ont été identifiés, et peuvent être classés en trois catégories :

1.5.1.1 les facteurs environnementaux ou exogènes.

Le tabagisme actif (>15 cigarettes par jour) ou passif, la consommation au long cours ($\geq$ 5 ans) de contraceptifs oraux, la co-infection par d'autres IST, notamment l'infection par Herpes simplex virus de type 2, à Chlamydiae Trachomatis ainsi que le VIH, ainsi que l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantations d'organes..) [19; 33; 38; 39; 40; 41; 42]. Enfin des études récentes ont suggéré le rôle de facteurs nutritionnels dans le développement du cancer du col [43]. C'est la concentration sanguine élevée en homo cystéine, marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, et ce, en l'absence de tout déficit enzymatique, qui paraît le plus vraisemblablement impliqué. [38; 41]. A l'inverse, il semblerait qu'une alimentation riche en fruits, légumes, vitamines C et E aurait un effet protecteur sur le cancer du col de l'utérus [38].

1.5.1.2 les cofacteurs viraux.

Il s'agit tout d'abord du génotype viral tels que les génotypes 16 et 18 qui sont les deux génotypes les plus oncogènes, ainsi que de la charge virale (une concentration élevée serait corrélée à la sévérité du diagnostic histologique en particulier s'il s'agit du génotype 16) et enfin de l'infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (comme l' HPV 16 E6-350G) [44; 45].

1.5.1.3 les facteurs endogènes ou propres à l'individu.

- ils correspondent tout d'abord à certains facteurs génétiques qui sont en rapport avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité humain (CMH) qui codent pour les protéines présentatrices des antigènes de surface, le système HLA (Human Leucocyte Antigen).
- le statut immunitaire : qu'il s'agisse d'une immunodépression dans le cadre d'une infection à VIH, d'une corticothérapie au long cours, d'une transplantation d'organe ou d'un déficit immunitaire acquis, des capacités de réponse immunitaire perturbées vont favoriser la persistance de l'infection à HPV et l'évolution vers une lésion de haut grade.
- la parité et le statut ménopausique : les nombreuses grossesses, du fait des modifications hormonales et immunologiques ainsi que des traumatismes dus à l'accouchement, augmenteraient le risque de développer un cancer du col utérin. [19; 33; 38; 41; 46; 55].
- le comportement sexuel : en ce qui concerne l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, les antécédents d'IST et tout autre caractère de la vie sexuelle, il s'agit de facteurs de risque d'infection à HPV et non des facteurs favorisant la persistance de l'infection et la carcinogénèse. Ils jouent donc un rôle indirect dans l'évolution vers un cancer du col utérin.
- le niveau socio économique : il est suggéré qu'un niveau socio économique faible serait un facteur de risque pour de nombreuses pathologies. Le faible niveau de revenus, l'accès restreint aux professionnels de santé, la connaissance limitée des facteurs de risques et des méthodes préventives tendent à rendre cette population plus vulnérable aux maladies, y compris le cancer du col utérin. [47; 48].

Comme nous l'avons déjà vu, le cancer du col de l'utérus est un cancer viro-induit par les HPV HR et l'apparition d'un cancer du col de l'utérus ou d'une lésion précancéreuse est souvent précédée par l'existence de lésions de bas grade. Il existe une filiation avec une évolution lésionnelle lente entre des lésions pré invasives (CIN) et le cancer invasif.

Nous traiterons tout d'abord les lésions pré invasives du col puis les cancers du col de l'utérus.

Les autres lésions bénignes ou malignes affectant la sphère génitale ou non ne seront pas traitées dans cette thèse.

1.6 Lésions pré-invasives du col et les cancers du col de l'utérus.

La filiation entre les lésions pré invasives et le cancer du col de l'utérus est parfaitement établie.

1.6.1 Lésions pré invasives du col de l'utérus.

Comme nous l'avons déjà vu, les infections par HPV sont le plus souvent transitoires et évoluent vers la guérison spontanée de l'infection. Cependant, on estime entre 10 et 20% les infections persistantes et devenant chroniques. [64; 65]. Ces lésions chroniques sont susceptibles d'évoluer vers des dysplasies intra-épithéliales cervicales de bas grade (CIN 1) puis de haut grade (CIN 2 et 3) puis invasives.

Des études de suivi ont montré que selon les cas, les dysplasies pouvaient régresser, persister ou progresser vers le carcinome. De même, il est actuellement clair qu'il existe une corrélation inverse entre le taux de régression et le grade histologique, ainsi qu'une corrélation directe entre le risque de progression et la sévérité du grade histologique.

Pour chaque lésion précancéreuse existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, ainsi qu'une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, et ce y compris pour les CIN 3 (qui ne peuvent être dissociées d'un carcinome in situ) (Figure 4) [31; 67].

Figure 4. Tableau des probabilités moyennes de régression, de persistance et d'évolution des CIN.

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	<56%	-	>12%

Nous ne développerons pas dans cette thèse les différentes classifications histologiques des anomalies cellulaires cervicales retrouvées sur les frottis cervico-vaginaux.

1.6.2 Cancers du col de l'utérus.

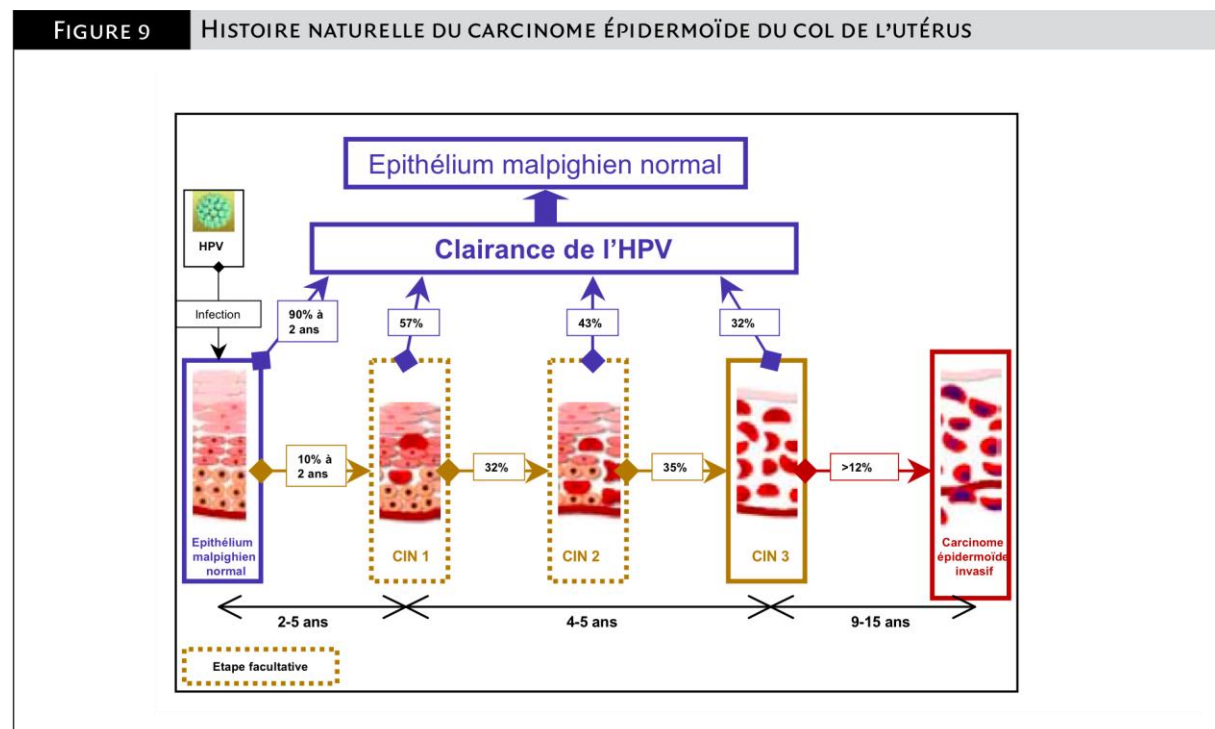
85% des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes qui sont développés aux dépens de l'épithélium para-malpighien exocervical. 10% des cancers sont des adénocarcinomes, développés aux dépens de la muqueuse cylindrique endocervicale.

Nous avons vu que l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus comporte plusieurs stades représentés par des lésions histologiques précancéreuses ou CIN 1, 2 et 3. Certains stades sont facultatifs comme les CIN 1 et 2, en revanche, le stade

de CIN 3 est une étape nécessaire à l'apparition d'un cancer invasif. [66] figure 9 d'après [22].

L'évolution vers le cancer invasif se fait généralement lentement: en 7 à 30 ans après l'infection par HPV-HR. Dans certains cas, l'infection peut évoluer très rapidement, en 2 à 3 ans vers une lésion précancéreuse (CIN 2 ou 3), puis poursuivre son évolution vers un cancer. [23]

En ce qui concerne l'adénocarcinome du col utérin, celui-ci ne comporte qu'une seule lésion précédant l'envahissement : l'adénocarcinome in situ.



1.7 Prévention de l'infection à HPV

1.7.1 Le frottis cervico-vaginal : efficacité et limites.

Le dépistage des lésions histologiques précancéreuses du col utérin par la réalisation de frottis cervico-utérin (FCV) représente une prévention secondaire efficace.

En France, d'après la conférence de consensus de Lille de 1990 [68] et les publications successives de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) [69 ; 70], il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans de réaliser un FCV tous les 3 ans après 2 FCV initiaux normaux effectués à un an d'intervalle.

En France, ce dépistage est non organisé, individuel (également appelé « spontané ») : il repose sur la volonté personnelle, contrairement à d'autres dépistages par exemple le dépistage du cancer colo-rectal par Hemocult® ou celui du cancer du sein par mammographie.

L'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus a régulièrement diminué en France grâce au FCV en une vingtaine d'années, de 1980 à 2000[71]; on a noté une diminution moyenne de 2,2% de l'incidence du cancer du col utérin, et de 4,4% de sa mortalité annuelle. Chaque année sont réalisés en France en moyenne 6 millions de FCV et sur ce nombre, 3 à 4% en moyenne sont anormaux.

Malgré cette diminution d'incidence et de mortalité de ce cancer ces dernières années, le cancer du col de l'utérus demeure un problème de santé publique majeur.

Plusieurs études ont mis en évidence que le taux de couverture du dépistage par le FCV en France est loin d'être optimal.

Entre 2003 et 2005, l'estimation du taux de couverture du dépistage par le FCV était de 58,7% pour les femmes âgées de 25 à 65 ans (c'est-à-dire les femmes concernées par les recommandations de l'ANAES) et de 66,5% pour celles de 35 à 44 ans. [2; 72; 73].

Le Baromètre cancer 2005 est l'enquête en population générale la plus récente pour le calcul de la couverture déclarée sur trois ans de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 65 ans.

D'après cette enquête, 81,0 % des femmes de 25 à 65 ans interrogées ont déclaré avoir eu un FCV au cours des trois dernières années. La proportion de femmes de cette tranche d'âge déclarant ne jamais avoir eu un frottis est de 5,8 %. On remarque qu'il existe une variation du taux de couverture «déclaré» du dépistage par le FCV au cours des trois dernières années en fonction de l'âge: il dépasse 80,0 % entre 30 et 54 ans et est inférieur à 74 % dans les autres tranches d'âge. [74].

Le Baromètre cancer 2005 a également observé des disparités régionales et socio-économiques dans la couverture du dépistage; de même, outre l'âge, la catégorie socioprofessionnelle ainsi que les revenus financiers se révèlent être de facteurs influençant la réalisation de FCV par les femmes. En effet, en 2005, il a été constaté que les femmes en activité professionnelle, de moins de 60 ans et avec un niveau socioéconomique élevé déclarent effectuer un FCV plus souvent que les autres. Au contraire, les femmes sans couverture médicale complémentaire déclarent en effectuer moins que les autres. Ces disparités sociales quant à la réalisation de FCV semblent moins marquées chez les femmes de plus de 50 ans.

Par ailleurs, selon les données de l'Invs, environ 90% des FCV sont réalisés par les gynécologues, seuls 10% par les médecins généralistes, le recours aux spécialistes étant très disparate en fonction des régions de France et des moyens financiers des patientes.

On remarque donc plusieurs limites à la prévention secondaire que constitue la réalisation de FCV ; tout d'abord, la sensibilité de ce « test » de dépistage est limitée puisqu'évaluée à moins de 70%, mais surtout on observe une mauvaise compliance multifactorielle.

En France, cinq départements (Bas-Rhin, Haut-Rhin, Isère, Martinique et le Doubs) ont mis en place dans les années 1990 un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus par la pratique de FCV. Seuls quatre départements poursuivent encore cette démarche, le Doubs ayant arrêté son programme depuis fin 2004. Ces initiatives locales, malgré une participation assez faible au dépistage organisé, montre un pourcentage de femmes ayant eu au moins 1 FCV sur une période de 3 ans plus élevé que le pourcentage national, et surtout le maintien de son niveau élevé chez les femmes de plus de 50 ans.

On remarque aussi l'importance du poids des lésions précancéreuses dans la pathologie cervicale ainsi que la qualité remarquable de prélèvement et de lecture des frottis cervico-vaginaux. [6].

1.7.2 Autres techniques de dépistage.

Il existe d'autres techniques de dépistage consistant en la recherche spécifique de l'ADN viral des HPV : d'une part la recherche d'ADN viral des HPV par PCR, d'autre part des tests de biologie moléculaire joints au FCV en phase liquide (Amplicor®, HC II test®).

Ces tests ont une sensibilité voisine de 100% dans le cadre de lésions malpighiennes cervicales de haut grade.

En France, ces tests plus spécifiques, ne sont indiqués et remboursés qu'en présence d'anomalie(s) à la colposcopie ou d'anomalie(s) histologique(s) (atypies cellulaires type Asc-Us ou Asc-H). Ils ne sont pas utilisés dans le cadre du dépistage et ne sont pas recommandés dans le rapport de l'ANAES de 2004 pour le dépistage systématique du cancer du col. L'obstacle majeur demeure leur coût élevé.

1.7.3 Les autres moyens de prévention

Comme nous l'avons déjà souligné, l'infection par HPV est une infection sexuellement transmissible (IST) et de ce fait, l'utilisation de préservatifs conserve une efficacité sur la transmission des HPV, même si comme nous l'avons souligné, cette « protection » est loin d'être totale, puisque des infections externes peuvent secondairement migrer au niveau du col utérin, démontrant la possibilité de transmission des HPV en l'absence d'acte sexuel et de pénétration. [23].

1.8 Le vaccin prophylactique anti papillomavirus humain

Il s'agit désormais de prévention primaire, en agissant en amont, avant toute exposition au virus. On parle de vaccins prophylactiques.

1.8.1 Présentation des vaccins

Deux vaccins prophylactiques ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Il s'agit de vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capside, sous forme de pseudo-particules virales dirigées contre certains génotypes d'HPV et entraînant la synthèse d'anticorps neutralisants.

Ces deux vaccins sont :

- un vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD) ; AMM obtenue le 20 septembre 2006, mis sur le marché en novembre 2006, remboursé à 65%.

- un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®, développé par le laboratoire Glaxo-Smith- Kline) ; AMM obtenue le 20 septembre 2007, mis sur le marché depuis mars 2008, remboursé à 65%.

Le schéma de vaccination comprend 3 doses administrées par voie intra-musculaire à 0,2 et 6 mois pour le Gardasil®, et à 0, 1 et 6 mois pour le Cervarix®.

Les recommandations actuelles en France ont été définies dans les avis du 5 décembre 2006 [10] et du 9 mars 2007 [11] du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et sont rappelées dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 14 décembre 2007 [12]. Le calendrier vaccinal 2008 publié dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire rappelle encore ces recommandations. [13].

Il est actuellement recommandé la vaccination contre les infections à Papillomavirus humains chez les jeunes filles de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection par HPV. Une vaccination de rattrapage est proposée aux jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Par ailleurs, le HCSP, dans l'avis du 14 décembre 2007 [12], recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin quadrivalent Gardasil® plutôt que le vaccin bivalent Cervarix®.

Les recommandations prévoient également une information minimale devant être délivrée par le médecin prescripteur avant toute vaccination : la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au cours du mois suivant l'injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30%

des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et qu'il soit remis un document écrit indiquant la date à laquelle devra être réalisé le premier dépistage par frottis. Il est aussi recommandé aux médecins prescripteurs de poursuivre leur travail de campagne de promotion de l'utilisation de préservatifs.

1.8.2 Efficacité et tolérance

L'efficacité de ces deux vaccins a été démontrée dans diverses études dont le détail ne sera pas exposé dans cette thèse.

D'après ces études, ces vaccins prophylactiques, s'ils étaient administrés à une population de jeunes filles « naïves » concernant l'infection à HPV (n'ayant jamais été en contact avec le virus) avec une couverture vaccinale de 100 %, pourraient en théorie prévenir un peu plus de 70 % (voire un peu plus de 80 % si les résultats de l'étude EDITH se confirment dans d'autres études) des cancers du col utérin, cancers qui ne sont actuellement pas évités par le dépistage par FCV (et plus de 90 % des condylomes acuminés pour le Gardasil®).

Dans la population "générale" incluant des sujets pouvant être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1^{ère} injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est en revanche nettement moindre.

Les effets secondaires rapportés à ces deux vaccins sont classiques et similaires aux autres vaccins sur le marché : douleur au point d'injection, érythème, fièvre transitoire, gonflement, myalgies, céphalées.

À ce jour la tolérance locale et générale de ces vaccins a été jugée satisfaisante. [77-86].

1.8.3 Coût du vaccin

Les deux vaccins sont remboursés par la sécurité sociale à hauteur de 65%. Ce remboursement concerne les jeunes filles de 14 ans et les jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas encore de rapports sexuels (arrêté publié au Journal officiel du 11 juillet 2007).

Le prix du vaccin Gardasil® est de 135,59 euros par dose (le Cervarix® coûte 111,82 euros par dose), soit un coût total de 407 euros pour une vaccination complète par 3 injections. Le prix pour le patient demeure donc élevé même après remboursement puisqu'il s'élève à 142 euros environ pour le Gardasil®.

En ce qui concerne l'injection du vaccin, elle est également remboursée : remboursement sur la base de 70% si la vaccination est réalisée par le médecin traitant lors d'une consultation.

Une étude coût/efficacité a montré que l'organisation du dépistage du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin doit demeurer la priorité, mais également que l'introduction de la vaccination des adolescentes avant le début de leur vie sexuelle a un impact épidémiologique significatif avec un « coût » par année de vie gagnée supplémentaire compris, selon *l'hypothèse retenue pour le taux d'actualisation des bénéfices*, entre 55 500 € et 27 500 € si on prend en compte l'ensemble des coûts médicaux et entre 35 400 € et 17 500 € pour l'Assurance maladie. [87]

L'objectif, selon la loi de santé publique du 9 août 2004 (objectif 48), est de « *réduire l'incidence de 2,5% par an du cancer du col de l'utérus notamment par l'atteinte d'un taux de couverture de dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 65 ans* ».

1.8.4 Perception du vaccin en France et dans les autres pays par les professionnels de santé et les jeunes filles

L'acceptabilité par les médecins généralistes de ce nouveau vaccin peut être qualifiée de relativement bonne.

Plusieurs travaux ont montré que les médecins généralistes se sont volontiers engagés dans cette vaccination contre les Papillomavirus humains, et ce dès le remboursement du vaccin obtenu (thèse de Médecine générale publiée en 2008 concernant des médecins généralistes d'Eure-et-Loir, réalisée 2 mois après le début du remboursement du vaccin par la sécurité sociale). [88].

Une autre étude menée en 2009 [89] auprès de 251 médecins généralistes d'Ile de France rapporte des résultats concordants avec près de la moitié des médecins concernés proposant la vaccination contre HPV de façon systématique, et plus d'un tiers la proposant souvent.

Les facteurs influençant l'acceptabilité de ce nouveau vaccin par les médecins sont multiples, mais il semble que la conviction de l'efficacité du vaccin et la confiance accordée aux recommandations en vigueur par ces médecins soient au premier plan. [89]

Il semble donc que la prescription de ce nouveau vaccin se généralise progressivement.

Cependant, les médecins généralistes ne sont pas les seuls acteurs dans la situation particulière de la prévention contre les infections par HPV.

L'opinion parentale est déterminante, couplée à celle des adolescentes elles-mêmes.

D'après des études publiées sur l'acceptabilité du vaccin par les adolescentes vaccinées et leur mère, on observe une bonne acceptabilité (malgré la crainte d'effets secondaires de la part des mères [90]), acceptabilité d'autant meilleure que la vaccination est recommandée par un médecin[91]. D'où le rôle essentiel du médecin, acteur central de tout acte de prévention.

Enfin, d'après une revue de la littérature (publiée en 2007, comprenant 28 études) sur les facteurs prédictifs d'une bonne acceptabilité parentale du vaccin anti papillomavirus, les obstacles essentiels étaient le coût du vaccin, et pour 6 à 12% des parents, le sentiment que cette vaccination pourrait accélérer l'entrée dans une vie sexuelle active de l'adolescente. La conviction de l'efficacité vaccinale et la recommandation de la vaccination par le médecin traitant étaient en revanche des facteurs prédictifs d'une acceptabilité accrue. [92].

1.9 Organisation du dépistage en France

Comme nous l'avons déjà vu, à part le « dépistage organisé » dans cinq départements français depuis les années 1990, il n'existe pas de dépistage organisé au niveau national en France pour l'infection par HPV.

1.10 Organisation de la vaccination anti-HPV dans le Monde et en France

Les recommandations pour la vaccination anti-HPV, l'âge de la population cible et les modalités de vaccination de rattrapage diffèrent selon les pays.

De même, l'organisation de la vaccination anti-HPV est soit recommandée soit « de routine » c'est à dire réalisée de façon systématique.

En Angleterre, la vaccination des jeunes filles par le vaccin Cervarix® est d'ores et déjà organisée dans les écoles (à l'entrée au collège) avec une couverture vaccinale proche de 80%. L'âge de la population cible est de 12 à 13 ans.

En Allemagne, la vaccination est recommandée aux jeunes filles âgées de 12 à 17 ans avec un rattrapage pour les jeunes femmes âgées de 17 à 26 ans.

Aux Etats-Unis, la vaccination des filles âgées de 9 à 18 ans est recommandée par le *Vaccines for Children Program* qui couvre 43% des enfants vivants aux Etats-Unis.

En Autriche, la population cible inclut les garçons âgés de 9 à 15 ans (9 à 26 ans pour les filles).

En France, la vaccination contre le HPV est recommandée aux jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage des jeunes filles de 15 à 23 ans qui auraient débuté leur vie sexuelle depuis moins de 1 an, et est proposée par les médecins généralistes, les gynécologues, les centres de vaccinations et les planning familiaux. Cette vaccination doit être l'occasion de rappeler l'importance du dépistage par FCV.

L'objectif national prioritaire est centré sur le dépistage des lésions par HPV par FCV d'autant plus que la généralisation de la vaccination par le vaccin anti-HPV et donc la couverture vaccinale ne sera probablement pas optimale rapidement.

1.11 Financement de cette « campagne » de vaccination.

Dans le cadre d'une convention avec l'Etat datant de juillet 2005, la ville de Paris reçoit une dotation pour financer les mesures qui ont été récentralisées et conventionnées. Cette dotation permet le financement du budget d'achat des vaccins et d'une partie du budget de fonctionnement du service des vaccinations.

Cette convention s'applique pour tous les vaccins obligatoires et recommandés du calendrier vaccinal, calendrier mis en annexe pour rappel (annexe 13).

Pour le financement des doses de Gardasil® nécessaires à cette action, une convention a été passée avec la CPAM. La ville de Paris avance la somme représentée par l'achat des doses de Gardasil® au tarif du marché public après appel d'offre.

La ville de Paris est ensuite remboursée par la CPAM au service fait : le remboursement est effectué uniquement pour les jeunes filles ayant bénéficié de l'injection des trois doses recommandées ; la CPAM rembourse à hauteur de 65% au tarif acheté ainsi qu'une consultation de médecine générale.

Le coût du vaccin Gardasil® pour la ville de Paris est de 102€ TTC (coût sur le marché public après appel d'offre) ; si l'on compte 3 doses et le fait que la CPAM rembourse également le prix d'une consultation de médecine générale soit 22€, on calcule que le coût pour la ville de Paris pour chaque jeune fille est de 306€, la CPAM remboursant 220,90€ par jeune fille.

Ainsi la ville de Paris après remboursement prend à sa charge les 85€ restants par jeune fille pour la réalisation de 3 injections vaccinales.

C'est une volonté politique de la ville de Paris de s'impliquer activement dans la protection de la santé des jeunes filles. La vaccination constituant une prévention primaire efficace, elle représente la mesure coût-efficace la plus bénéfique.

En effet, d'après une étude américaine, pour un dollar investi en vaccination, il est réalisé une économie de santé de 2 à 2,25 dollars. [93].

C'est dans cette logique qu'est né ce projet expérimental de « campagne » vaccinale par le Gardasil®.

1.12 Vaccin anti-HPV : un nouveau vaccin, son utilisation encadrée dans trois centres de vaccination de la Mairie de Paris.

L'information et la sensibilisation à la vaccination se sont largement mises en place depuis la mise sur le marché des vaccins anti papillomavirus (spots radio, films publicitaires) par les firmes pharmaceutiques. Les objectifs régionaux se concentrent sur la compréhension de l'histoire naturelle des infections à HPV et du cancer du col de l'utérus, compréhension pour faciliter l'adhésion au dépistage par FCV, dépistage indispensable à maintenir.

Dans ce même objectif d'optimisation de la couverture vaccinale par le vaccin anti-HPV, le service des vaccinations de la Mairie de Paris a lancé en 2009 une « expérience » de vaccination organisée des jeunes filles âgées de 14 ans résidant à Paris.

Cette « expérience » s'est limitée, pour commencer, à trois arrondissements parisiens dans lesquels une proposition de vaccination gratuite contre les HPV a été associée et intégrée à une consultation de prévention, permettant ainsi d'établir un espace de dialogue, certes limité, afin de tenter d'obtenir une meilleure adhésion au projet.

Cette étude réalisée entre février 2009 et mars 2010 est la première tentative parisienne d'organisation d'une vaccination systématisée par le vaccin anti-HPV ; nous détaillerons dans cette thèse la méthode utilisée ainsi que les résultats obtenus et les perspectives envisageables pour la poursuite de l'action de prévention du cancer du col de l'utérus.

2. Méthode

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, prospective, multicentrique, longitudinale d'observance de la vaccination anti-papillomavirus par le vaccin Gardasil® chez les jeunes filles de 14 ans dans le cadre d'une expérience de programme de vaccination systématisé et organisé, menée par le service de vaccination de la mairie de Paris entre février 2009 et mars 2010.

2.2 Choix des arrondissements pilotes

Le service de vaccination de la mairie de Paris, en collaboration avec la CPAM, a lancé ce programme dans le cadre de sa mission de vaccination et de prévention auprès des populations jeunes et/ou en situation précaire. C'est ainsi que le choix du lieu de réalisation de ce projet s'est naturellement porté vers les arrondissements parisiens où coexistent des centres de vaccination et des ateliers santé ville.

Un « atelier santé ville » est un dispositif destiné à rapprocher les acteurs et les professionnels de la santé, à permettre une articulation dynamique entre la politique de la Ville et les politiques de santé et à contribuer ainsi à réduire les inégalités territoriales et à élaborer des programmes d'action adaptés au niveau local et, si possible avec la participation des habitants.

Il s'agit de promouvoir une démarche locale de santé publique et de promotion de la santé auprès des populations les plus vulnérables.

« Consacrés par la Loi de santé publique de 2004 et inscrits dans le Plan Régional de Santé Publique(PRSP), les Ateliers Santé Ville constituent le dispositif opérationnel du volet santé du Contrat Urbain de Cohésion Sociale(CUCS) de Paris 2007 – 2010.»

Ainsi, le choix s'est porté sur trois arrondissements parisiens pilotes pour cette expérimentation : le centre Ridder dans le 14^{ème} arrondissement, le centre de la rue Duc dans le 18^{ème} arrondissement et le centre Frédéric Lemaître dans le 20^{ème} arrondissement.

L'étude s'est limitée pour commencer par trois arrondissements parisiens seulement, en raison d'une part du coût du vaccin et d'autre part de l'incertitude du bien fondé de ce programme.

Ce programme de vaccination par le Gardasil® s'adresse donc à une population qui, outre des difficultés d'accès aux structures de soins ou de prévention, n'aurait pas eu accès à ce vaccin du fait de son coût élevé.

2.3 Intérêt de l'association de la campagne de vaccination avec une consultation de prévention

Une consultation de prévention a été élaborée par le service de vaccination de la Mairie de Paris avec l'aide de l'Espace Santé Jeunes (ESJ) de l'Hôtel Dieu.

L'objectif était d'inclure la vaccination anti-papillomavirus au sein d'un espace de dialogue avec des médecins ou des infirmières afin d'optimiser la compréhension et l'observance des jeunes filles.

En effet, cette vaccination soulève les thèmes de la sexualité, des infections sexuellement transmissibles, de l'usage de préservatifs, du suivi gynécologique indispensable dans un futur encore lointain pour des jeunes filles de 14 ans, jeunes filles dont la plupart n'ont encore jamais eu de rapport sexuel et dont les connaissances sur le sujet sont généralement assez limitées. Il a donc paru intéressant de proposer à ces jeunes adolescentes ce qui a été défini comme une « consultation de prévention », mais qui consiste surtout à instaurer un dialogue permettant d'apporter des explications et compléments d'information sur les sujets soulevés par cette vaccination.

La consultation de prévention a donc abordé sous forme de questionnaire et de façon préférentielle les thèmes suivants: la nutrition, l'activité physique, le sommeil avec son rôle sur les fonctions cognitives, la croissance, le poids, la sexualité avec la relation à l'autre, la contraception, le planning familial, les IST, le frottis cervico-utérin de dépistage et enfin les addictions.

L'objectif de cette consultation est également d'évaluer les habitudes de vie, de dépister les pathologies éventuelles et les conduites à risques et ainsi de fournir à ces jeunes filles les outils, conseils et orientations possibles pour une meilleure prise en charge.

Ainsi, si des problèmes sont dépistés, une orientation vers un professionnel de santé, un centre de santé ou l'«espace santé jeunes» est réalisée.

Une formation des médecins et infirmières des trois centres de vaccinations « pilotes » choisis pour l'étude a été réalisée par le Docteur Isabelle Heard, directeur du centre de référence du papillomavirus Humain de l'Institut Pasteur à Paris.

De plus, les acteurs de cette consultation disposent d'outils informatifs et pédagogiques tels que des planches anatomiques de l'appareil génital féminin, des fiches récapitulatives des différents moyens de contraception, les adresses des planning familiaux, etc.

La durée de la consultation est de 30 minutes avec un temps seul avec la jeune fille si celle ci est accompagnée par un parent.

2.4. Présentation de la consultation de prévention proposée lors de la vaccination

La consultation de prévention précède la réalisation de la première injection de Gardasil® et permet l'accueil de la jeune fille, seule ou accompagnée.

Pour la vaccination, une autorisation parentale manuscrite et signée est exigée.

Les premiers renseignements demandés à l'adolescente sont d'ordre général, complétés au besoin grâce au carnet de santé si celui ci est apporté.

Nous développerons ici la trame de cette consultation de manière non exhaustive. Le «questionnaire» sera disponible en annexe (annexe 3).

Certains items n'ont pas ou très peu été abordés, d'une part du fait du manque de temps, et d'autre part du fait de l'impossibilité de répondre des jeunes filles ou du caractère trop évasif des réponses.

1- Renseignements généraux:

- Numéro de sécurité sociale, possession d'une mutuelle, couverture médicale universelle, aide médicale de l'Etat, etc.

- Nom, prénom, date et lieu de naissance

- Classe fréquentée

- Pays de naissance des parents et date d'arrivée en France

- Nombre de frères et sœurs

- Langue parlée dans la famille

- Antécédents médicaux familiaux

- Précisions sur l'habitat : nombres de pièces et nombre d'enfants par chambre

2- Habitudes alimentaires :

- Poids, taille, calcul de l'IMC

- Nombre de repas par jour, nombre de repas pris à la cantine, existence de grignotage

- Repas pris en famille

3- Activité physique:

- Activité physique à l'école et en dehors de l'école

- Mode de transport et temps de trajet pour aller à l'école

- Nombre d'écrans dans le foyer (télévisions et ordinateurs) et nombre d'heures passées par jour

4- Sommeil:

- Temps de sommeil quotidien et heure du coucher
- Lieu de sommeil et nombre de personnes dans le même lieu de sommeil
- Qualité du réveil

5- Activités périscolaires

- type et nombre d'heures par semaine

6- Evaluation du niveau pubertaire

- stade pubertaire évalué grâce aux tables de Tanner (en annexe 4) reposant sur les caractères sexuels secondaires: développement mammaire et pilosité pubienne.
- date ou âge des premières règles
- rappel sur les notions de puberté, cycles menstruels, anatomie gynécologique avec aide des planches anatomiques mises à disposition.
- antécédent d'examen gynécologique

7- Représentation de la sexualité :

- date du 1er flirt
- date du 1^{er} rapport sexuel
- possibilité de dialogue dans la famille
- connaissances sur les différents modes de contraception, sur le planning familial
- connaissances sur les risques d'IST et antécédents éventuels d'IST

8- Prise de toxiques

- tabac et quantification par jour ou semaine
- alcool et quantification par jour ou semaine
- autre et quantification par jour ou semaine

Au terme de ces 8 items s'achève la consultation et va suivre la réalisation de la première injection de Gardasil®, dont la date et la trace sera consignée dans la «fiche de suivi et d'évaluation» (en annexe 5).

Dans cette Fiche de suivi et d'évaluation sont essentiellement consignés:

1- le suivi vaccinal: dates des 1ères, 2èmes et 3èmes injections, effets secondaires rapportés par la jeune fille. En cas de vaccination incomplète : motif (effets secondaires, refus des parents ou de la jeune fille, perdus de vue).

Il est également prévu une notation des dates des relances effectuées, manuscrites ou téléphoniques.

2- Consultation de prévention:

- réalisée en présence des parents ou pas
- refus des parents ou de la jeune fille

3- Orientation en milieu de soins:

- Nécessité d'une orientation de la jeune fille aux vues des informations recueillies vers son médecin traitant, en centre de santé, en Espace Santé Jeune avec date de la consultation si elle est connue et renseignements recueillis lors des prochaines « visites » au centre de vaccination pour la réalisation des autres injections vaccinales.

2.5 Déroulement de l'enquête

Cette étude est réalisée entre février 2009 et mars 2010.

Les critères d'inclusion sont: les jeunes filles de 14 ans résidant dans les trois arrondissements pilotes quelque soit leur statut. Les arrondissements concernés sont le 14^{ème}, le 18^{ème} et le 20^{ème} arrondissements.

2.5.1 Recensement de la population cible

Nous allons à présent expliquer et détailler les moyens utilisés, pour identifier cette population de jeunes filles âgées de 14 ans résidant dans les 3 arrondissements étudiés, et permettre l'envoi des convocations.

Le décret du code de santé publique n°52-24 du 28 février 1952 impose à chaque commune la mise en place d'un fichier vaccinal nominatif. Ce fichier est actualisé chaque année grâce à l'examen du carnet de vaccination fourni par les parents des élèves scolarisés en établissement public avec l'aide de la Direction des Activités Scolaires (DASCO).

En effet, le bureau des vaccinations de la ville de Paris envoie un courrier aux directeurs des écoles primaires: ce courrier demande aux élèves d'apporter leur carnet de santé ou de vaccinations sous pli cacheté afin que les dates de vaccinations soient relevées par des secrétaires médico-sociales du service des vaccinations, agents bien évidemment soumis au secret professionnel. (Annexe 6).

Ainsi, d'après les données recueillies, les enfants qui ont besoin d'une vaccination sont convoqués nominativement. Avec l'accord écrit des parents cette vaccination peut être réalisée lors d'une séance organisée à l'école.

Le recueil des données vaccinales concerne les classes de CP et CM2 et la mise à jour des vaccinations est proposée pour ces classes mais également pour les élèves de CE1 connus du fichier vaccinal.

Sont concernées par cette action en milieu scolaire, les vaccinations dTP (diphtérie-tétanos-poliomyélite) et ROR (rubéole-oreillons-rougeole) . Les vaccins sont administrés par un médecin du service des vaccinations de la Ville de Paris. En cas de refus des parents, le médecin précise les vaccins à réaliser, vaccins qui peuvent être faits chez le médecin traitant ou en centre de vaccination. Il est également rappelé les différentes vaccinations recommandées selon l'évolution du calendrier vaccinal et selon les antécédents de l'enfant : vaccination contre l'Hépatite B, le Méningocoque C.).

Afin que les données vaccinales puissent être mises à jour de façon optimale, il est demandé aux parents d'informer le service des vaccinations de toute vaccination réalisée en dehors de ce service. Une copie de ce courrier est jointe en annexe 7.

De plus, une lettre informative résultant de l'analyse des carnets de santé a été mise en circulation depuis 2010 afin d'informer les parents sur le statut vaccinal de leurs enfants ; ce courrier précise si l'enfant est ou non à jour de ses vaccinations DTP, ROR, Hépatite B et Méningocoque C (depuis 2010), combien et quelles injections complémentaires sont nécessaires (annexe 8). Tous ces outils d'évaluation et de suivi du statut vaccinal des enfants ont pour objectif d'optimiser la couverture vaccinale pour les vaccins du calendrier vaccinal, mission du service des vaccinations de la ville de Paris.

Actuellement, ce fichier des données vaccinales est informatisé et géré par le logiciel « Intervax ». Afin de recueillir les données d'état civil des enfants scolarisés dans l'enseignement public, une extraction de données à partir du logiciel de la DASCO est réalisée.

Le recueil des données vaccinales concernant les enfants non scolarisés ou scolarisés en établissement privé sont quant à elles beaucoup moins systématiques.

2.5.2 Contenu de la convocation

C'est à partir des données du fichier « Intervax », comprenant les noms et adresses des jeunes filles de 14 ans résidant dans les trois arrondissements concernés, qu'un courrier a été envoyé (copie de cette lettre en annexe 9).

Cette lettre précise les recommandations actuelles du HCSP et du CTV concernant la vaccination contre les Papillomavirus et l'existence d'un vaccin quadrivalent (Gardasil®) protégeant contre 4 types d'HPV. Il est précisé la nécessité de l'administration de trois doses pour obtenir une protection complète.

Il est stipulé que cette vaccination peut être effectuée soit par le médecin traitant soit par un centre de vaccination.

Il est proposé une vaccination gratuite dans le centre de vaccination de l'arrondissement, ainsi qu'une consultation de prévention facultative avec des précisions sur les thèmes abordés (alimentation, mode de vie, conseils et «attitudes favorables au maintien en bonne santé»).

Une prise de rendez-vous est nécessaire par appel téléphonique ainsi qu'une autorisation parentale écrite si la jeune fille n'est pas accompagnée.

Les premières lettres ont été envoyées en février 2009.

2.5.3 Nombre de convocations envoyées

Le nombre total de lettres envoyées est de 1830 avec un nombre de retour de lettres pour « n'habite pas à l'adresse indiquée » ou NPAI de 487.

Donc 1343 lettres ont bien été reçues par les parents des jeunes filles concernées.

Il n'est pas possible de savoir si les jeunes filles qui ont bien reçu la lettre informative et qui ne se sont pas présentées au centre de vaccination, se sont présentées chez leur médecin traitant, ou si leurs parents ne souhaitaient pas la vaccination ou si pour tout autre raison elles n'ont pas donné suite à cette proposition.

2.5.4 Déroulement détaillé de l'enquête

Lors de la première consultation, le questionnaire de « prévention » est soumis avec son accord à la jeune fille, et est rempli d'après les réponses fournies par le médecin ou l'infirmier.

A l'issue de ce recueil de données, la 1^{ère} dose vaccinale est injectée. La date du 2^{ème} rendez-vous est alors fixée avec la jeune fille. Ces informations sont notées dans la fiche de suivi vaccinal.

Si la jeune fille ne se présente pas à son deuxième rendez-vous, une relance par courrier ou par téléphone est réalisée.

Les dates des différentes relances doivent théoriquement être consignées dans la fiche de suivi et d'évaluation.

Lors du 2^{ème} rendez-vous, la fiche de suivi vaccinal est alors complétée par la date de l'injection de la 2^{ème} dose ainsi que par les éventuels effets secondaires rapportés : fièvre, douleur au point d'injection, céphalées..). Il est alors fixé la date de la dernière injection.

De la même manière, si la jeune fille ne se présente pas à son 3^{ème} rendez-vous, les mêmes procédures de relances sont effectuées.

Ainsi sont consignés dans cette fiche de suivi vaccinal, le nombre et la date des différentes injections, la tolérance, les effets secondaires.

En cas de vaccination incomplète est prévu d'identifier la cause ; malheureusement comme nous l'avons déjà noté, cette partie n'a jamais été remplie. De même, les dates de relances ne sont pas précisées de façon manuscrite.

Enfin, l'infirmière ou le médecin qui a mené la consultation doit notifier si une orientation en milieu de soins est nécessaire.

2.5.5 Recherche du statut vaccinal pour l'hépatite B.

Cette recherche s'est effectuée secondairement à partir des données contenues dans le fichier informatique du service des vaccinations.

De façon nominative, nous avons procédé au relevé du statut vaccinal pour l'hépatite B des 168 jeunes filles de notre échantillon de population.

2.6 Méthodologie statistique

2.6.1 Recueil des données

Toutes les données issues de la consultation de prévention et de la fiche de suivi vaccinal ont été relevées et saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

Le recueil a été effectué par arrondissements à partir des fiches de « consultation de prévention » et de « suivi et d'évaluation » photocopées et mises à ma disposition par les trois centres de vaccination concernés.

Le recueil des données a été réalisé dans l'ordre de l'intitulé des questions présentes dans le questionnaire de la consultation de prévention.

Les données étant nominatives, les tableaux fournis en annexe sont présentés anonymement.

2.6.2 Analyse des données

Il a été réalisé une analyse descriptive des résultats avec calculs de pourcentages et de moyennes.

Dans un second temps, une analyse univariée a été réalisée recherchant des facteurs influant sur l'observance vaccinale : le statut d'assuré social, la classe fréquentée, le pays de naissance des jeunes filles, les effets secondaires rapportés du vaccin ainsi que le statut vaccinal pour l'hépatite B.

Le logiciel statistique utilisé est : The R Foundation for Statistical Computing Version 2.0.1 2004.

3. Résultats

3.1 Nombre de convocations envoyées

Le nombre de lettres à envoyer par arrondissement a été défini grâce au fichier « Intervax » qui a établi le nombre de jeunes filles de 14 ans résidant dans les arrondissements concernés.

Le nombre total de lettres envoyées a été de 1830 tous arrondissements confondus.

300 lettres ont été envoyées dans le 14^{ème} arrondissement, 850 dans le 18^{ème} arrondissement et 680 dans le 20^{ème} arrondissement.

3.1.1 Lettres arrivées à leur destinataire

La poste a renvoyé au service de vaccinations de la Mairie de Paris les lettres envoyées à des jeunes filles « n'habitant pas à l'adresse indiquée » ou NPAI, soit pour cause de déménagement non renseigné dans le fichier ou pour erreur d'adresse.

Le nombre total de NPAI est de 487 soit 26,6% tous arrondissements confondus.

Les pourcentages de NPAI par arrondissement sont de 21,6% pour le 14^{ème} arrondissement, de 29,6% pour le 18^{ème} et de 25% pour le 20^{ème}.

On observe donc un taux de NPAI assez similaire pour chaque arrondissement, et ce indépendamment de la différence importante de la population cible de chaque arrondissement.

Le nombre total de lettres arrivées à leur destinataire est de 1343.

Par arrondissement, on comptabilise un taux de lettres reçues de 78,3% pour le 14^{ème} arrondissement, 70,35% pour le 18^{ème}, et 75% pour le 20^{ème}.

arrondissement	Nb de lettres envoyées	Pourcentage	Nb de NPAI	Pourcentage	Nb de lettres reçues	Pourcentage
14 ^{ème}	300	16,4%	65	21,6%	235	78,3%
18 ^{ème}	850	32,7%	252	29,6%	598	70,35%
20 ^{ème}	680	37,15%	170	25%	510	75%
Total	1830		487	26,6%	1343	73,4%

D'après ce tableau résumant les différents chiffres de lettres envoyées, renvoyées et reçues, on constate que malgré la disparité du nombre de la population cible par arrondissement, le pourcentage final de lettres effectivement reçues par leur destinataire est supérieur à 70% et ne varie que de 8% selon les arrondissements.

3.1.2 Taux de réponse

Sur les 1830 jeunes filles ciblées par notre étude, seules 168 se sont présentées en centre de vaccination. En prenant en compte le fait que seules 1343 convocations ont bien été reçues par leur destinataire (487 NPAI), notre taux de réponse n'est que de 12,5%, ce qui est relativement faible.

3.1.3 Nombre de consultations de prévention réalisées.

Dans les trois centres de vaccinations étudiés, il n'a pas été rapporté de refus de la jeune fille ou de ses parents à la proposition de consultation de prévention.

Parfois, par manque de temps ou autre raison, cette consultation de prévention s'est vue écourtée et réduite à quelques informations consignées dans la fiche de suivi et d'évaluation.

On comptabilise donc un nombre total de consultations de préventions réalisées de 168 sur 168 jeunes filles soit 100%.

3.1.4 Nombre de premières doses administrées

Le nombre de 1ères doses administrées peut être comptabilisée par arrondissement :

- pour le 14^{ème} : 19 premières doses ont été administrées sur 19 jeunes filles soit un taux de réussite de 100%.

- pour le 18^{ème} : 91, 1ères doses ont été administrées sur un total de 92 jeunes filles soit un taux de réussite de 98,91%.

- pour le 20^{ème} : 57, 1ères doses ont été administrées sur un total de 57 jeunes filles soit un taux de réussite de 100%.

Au total, le nombre de 1ères doses administrées est de 167 soit un taux de 1ères doses administrées de 99,4%.

Nombre de 1ères doses administrées par arrondissement et pourcentages.

Arrondissements	14 ^{ème}	18 ^{ème}	20 ^{ème}	Tous Arr. confondus
Nombre de 1ères doses administrées	19	91	57	167
Pourcentage	100%	98,91%	100%	99,4%

3.1.5 Nombre de deuxièmes doses administrées.

De même, le nombre de deuxièmes doses administrées peut être résumé dans le tableau suivant.

Nombre de 2èmes doses administrées par arrondissement et pourcentages.

Arrondissement	14 ^{ème}	18 ^{ème}	20 ^{ème}	Tous Arr. confondus
Nombre de 2èmes doses administrées	19	86	55	160
Pourcentage	100%	93,47%	96,49%	95,23%

Pour le 18^{ème} arrondissement, une fiche de suivi vaccinal et d'évaluation manquait ce qui a fait diminuer les résultats.

On observe toutefois un maintien d'un fort pourcentage de 2^{ème} doses administrées avec 100% dans le 14^{ème}, 93,47% dans le 18^{ème} et 96,5% dans le 20^{ème}.

3.1.6 Nombre de troisièmes doses administrées.

Ici aussi, les résultats seront résumés dans un tableau.

On observe pour le nombre des 3^{ème} doses administrées une chute importante dans le 18^{ème} arrondissement avec un pourcentage de 52,7%.

Pour les deux autres arrondissements étudiés, le pourcentage de 3^{ème} dose demeure élevé avec 100% dans le 14^{ème} et plus de 80% dans le 20^{ème}.

Nombre de troisièmes doses administrées par arrondissement et pourcentages.

Arrondissement	14 ^{ème}	18 ^{ème}	20 ^{ème}	Tous Arr. confondus
Nombre de 3èmes doses administrées	19	48	46	113
Pourcentage	100%	52,7%	80,70%	67,26%

3.1.7 Vaccination complète et observance

Le tableau suivant récapitule le nombre de doses vaccinales reçues par les jeunes filles par arrondissement, ainsi que le taux de vaccination complète soit 3 doses reçues, et le taux d'observance en pourcentage par arrondissement obtenu au terme de cette étude.

Arr.	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose	Taux de Vaccination complète	Observance (%)
14 ^{ème}	19	19	19	19	100
18 ^{ème}	91	86	48	48	52,74
20 ^{ème}	57	55	46	46	80,7

On observe un total de 113 jeunes filles ayant bénéficié d'une vaccination complète, soit 67,7%.

L'observance vaccinale diffère selon les arrondissements avec 100% dans le 14^{ème}, 80,7% dans le 20^{ème}, et seulement 52,74% dans le 18^{ème}.

Le taux d'observance global est de 67,7%.

3.1.8 Effets secondaires

Lors du rendez vous pour la seconde injection de Gardasil®, il était demandé aux jeunes filles si elles avaient observé d'éventuels effets secondaires suite à la première injection, effets secondaires de type douleur ou induration au point d'injection, fièvre, asthénie ou céphalées. Les réponses étaient consignées dans la fiche de suivi vaccinal.

Les éventuels effets secondaires de la 3^{ème} injection vaccinale n'ont pas été renseignés car les jeunes filles n'ont pas été revues après cette dernière injection dans les centres

de vaccination. Ainsi nous ne disposons des éventuels effets secondaires que des 1^{ères} et 2^{èmes} injections.

Nous ne disposons que des réponses de 85 jeunes filles concernant les effets secondaires de la 1^{ère} injection : dans 83 cas l'information n'est pas renseignée.

Les pourcentages sont exprimés sur l'effectif total de notre population.

On observe pour la 1^{ère} injection 16 effets secondaires rapportés soit 9,5% avec 12 cas de douleur au point d'injection, 1 cas de fièvre et 3 cas de céphalées. 69 jeunes filles n'ont eu aucun effet secondaire (41%) et dans 83 cas cela n'a pas été renseigné (49%).

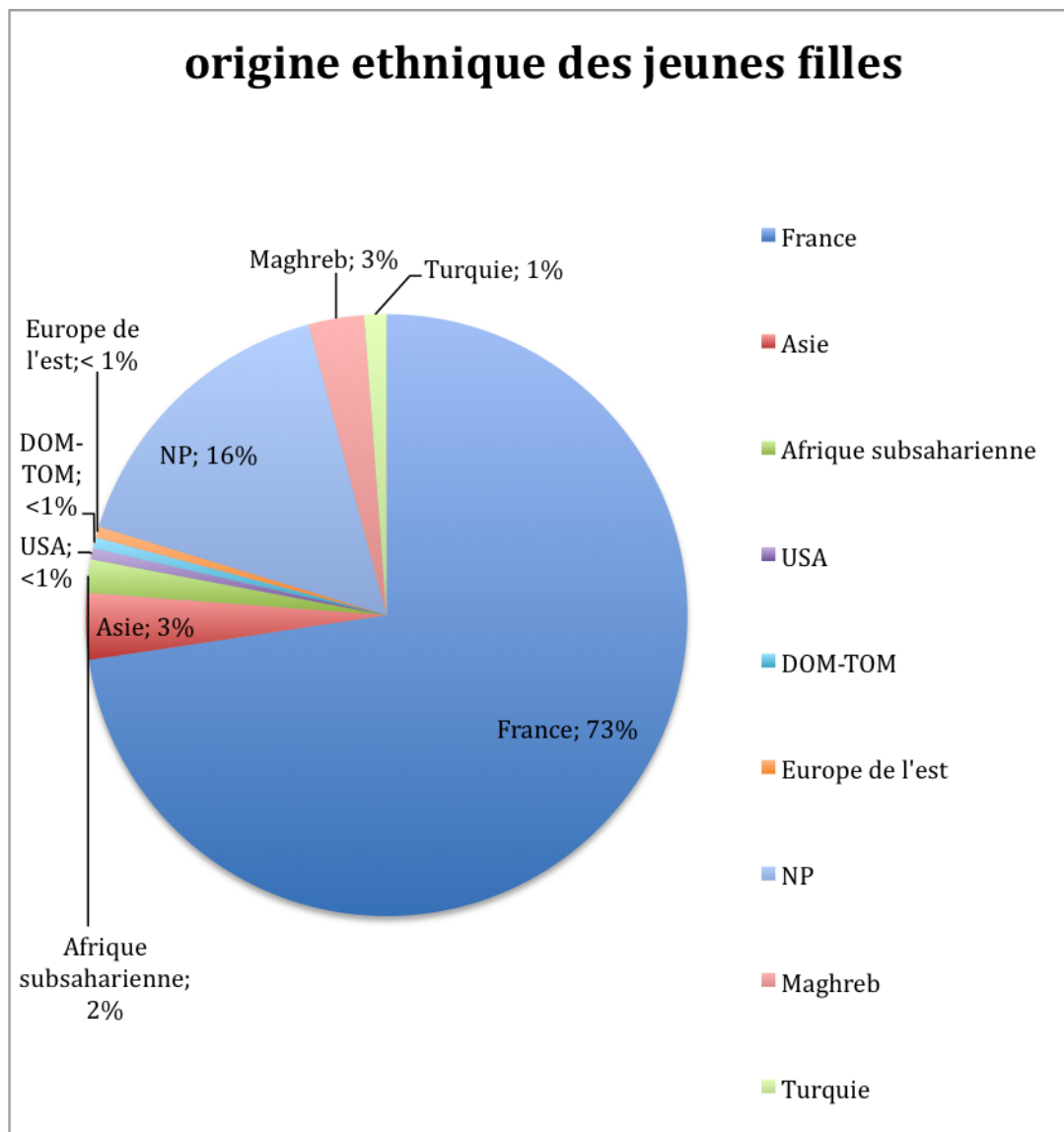
Pour la seconde injection, la présence d'effets secondaires n'a été précisée que dans 49 cas avec 119 cas où l'information n'est pas précisée.

Ainsi, on n'observe que 8 effets secondaires rapportés (5%) dont 6 douleurs au point d'injection, 1 cas de fièvre et 1 cas de céphalées. Il n'a pas été rapporté d'effet secondaire dans 41 cas (25%) et dans 119 cas nous ne disposons pas d'information (71%).

3.2 Population étudiée

3.2.1 Pays de naissance

L'origine ethnique des jeunes filles est précisée par le graphique suivant.



On observe que notre population est majoritairement française avec 73% de jeunes filles nées en France.

3% des jeunes filles sont nées dans un pays du Maghreb, 3 en Algérie, 1 en Tunisie et 1 au Maroc.

3% des jeunes filles sont nées en Asie : 5 en Chine, 1 au Sri Lanka.

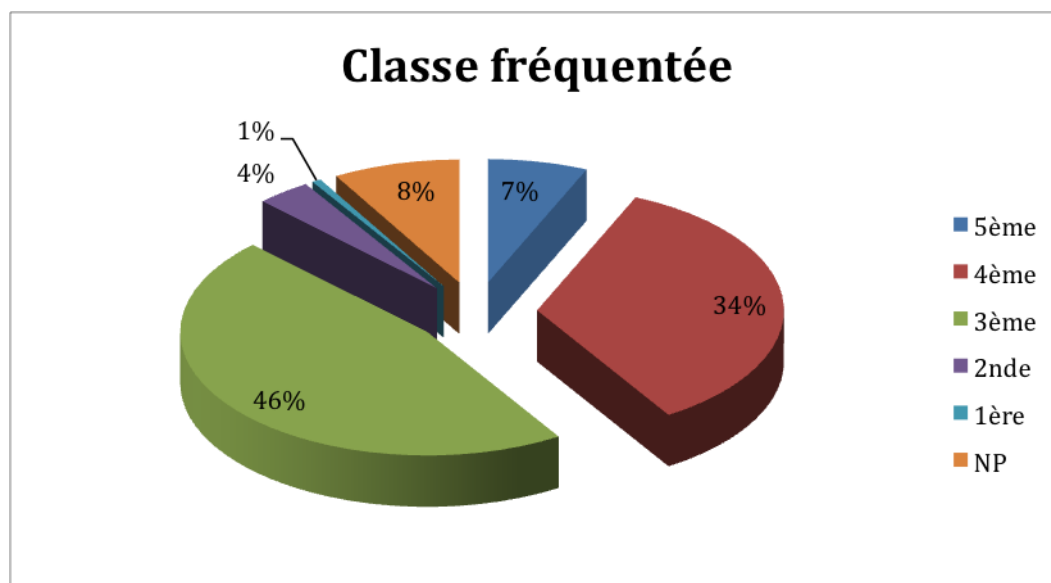
2% des jeunes filles sont nées en Afrique subsaharienne : Côte d'Ivoire (1), Mali (1), Guinée (1).

Environ 1% de la population étudiée est née en Turquie (2).

Enfin moins de 1% de la population est né dans les DOM TOM (1), en Europe de l'Est (1) et aux USA (1).

On rapporte environ 16% de pays de naissance « non précisé ».

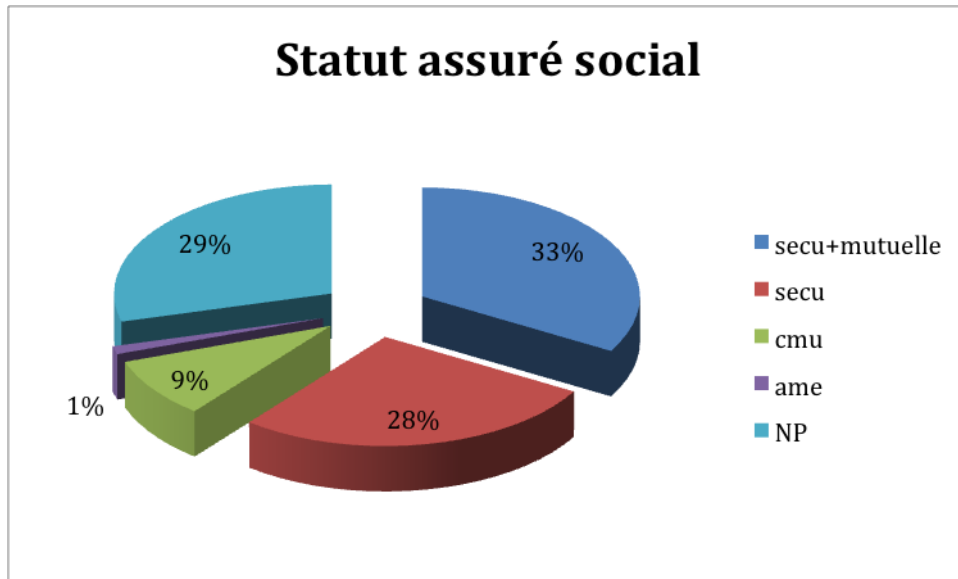
3.2.2 Classe fréquentée



La majorité des jeunes filles est en classe de 3^{ème} avec 46% et de 4^{ème} avec 34% ce qui correspond à leur âge. 7% des jeunes filles sont au lycée en 1^{ère}, 4% en 2^{nde}, et 1% en 1^{ère}.

La classe fréquentée n'a pas été renseignée dans 8% des cas.

3.2.3 Statut d'assuré social



33% des jeunes filles bénéficient d'une sécurité sociale et d'une mutuelle complémentaire, 28% ne bénéficient que de la sécurité sociale sans mutuelle complémentaire.

9% des jeunes filles bénéficient de la couverture maladie universelle ou CMU, et 1% de l'aide médicale d'Etat (AME).

Le statut d'assuré social n'a pas été renseigné dans 29% des cas.

Les pourcentages sont exprimés sur l'ensemble de la population.

3.2.4 Pays de naissance des parents des jeunes filles.

Nous avons regroupé les pays de naissance des parents des jeunes filles en 11 groupes.

20% des parents (soit 67 pères et mères) sont nés en France, 23% en Afrique subsaharienne (78) et 22% (74) en Afrique du nord. Pour ce qui est des autres lieux de naissance, on dénombre 11% des parents nés en Asie (36), 4% sont nés dans les DOM-TOM (13), près de 4% en Europe, 3% en Turquie et dans les Iles de l'Océan Indien,

moins de 2% en Haïti, moins d'1% en Ex-Urss, 1 parent est né au Canada et dans près de 8% des cas le pays de naissance des parents n'a pas été renseigné.

Les pays d'Afrique du nord observés sont l'Algérie, le Maroc, la Tunisie, l'Égypte.

Les pays d'Afrique subsaharienne sont le Togo, le Mali, le Nigéria, l'Angola, le Cameroun, le Sénégal, la Côte d'Ivoire, la Guinée, la Guinée Bissau, la Gambie, l'Erythrée et le Congo.

Les pays d'Asie sont la Chine, le Cambodge, l'Inde, le Japon, le Laos, le Sri Lanka, et le Bangladesh.

Les pays d'Europe sont l'Espagne, le Portugal, la Serbie, la Suisse, l'Albanie.

Les pays de l'Ex-Urss sont la Tchétchénie et l'Ukraine.

Les îles de l'Océan Indien sont représentées par l'île Maurice, les Comores et Madagascar.

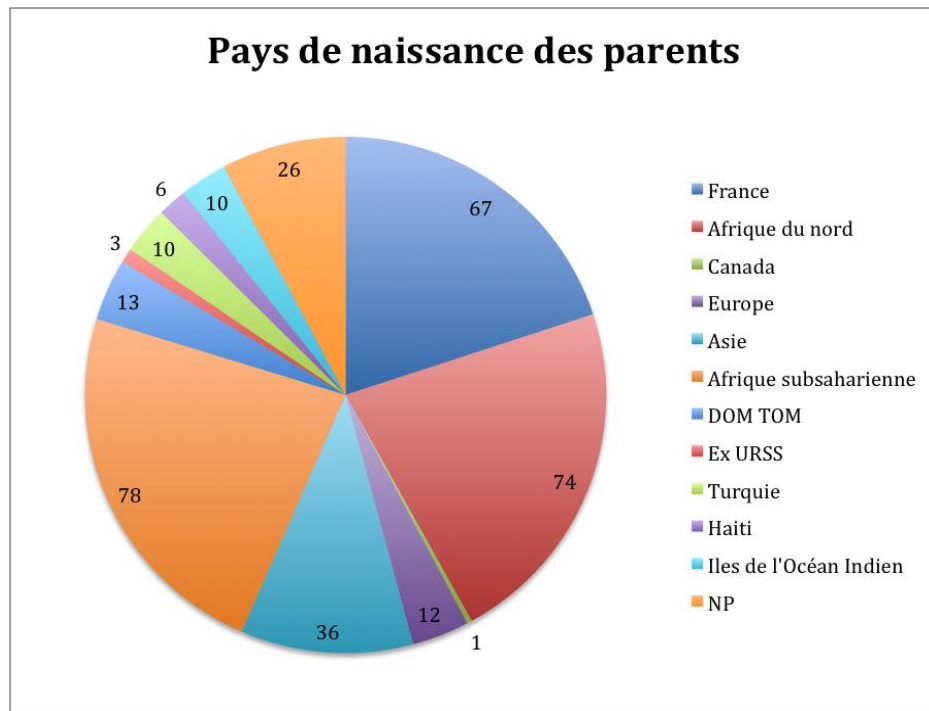
Les DOM-TOM : la Martinique, La Réunion, la Guadeloupe et la Guyane.

On note ensuite comme pays de naissance des parents : Haïti, la Turquie et le Canada.

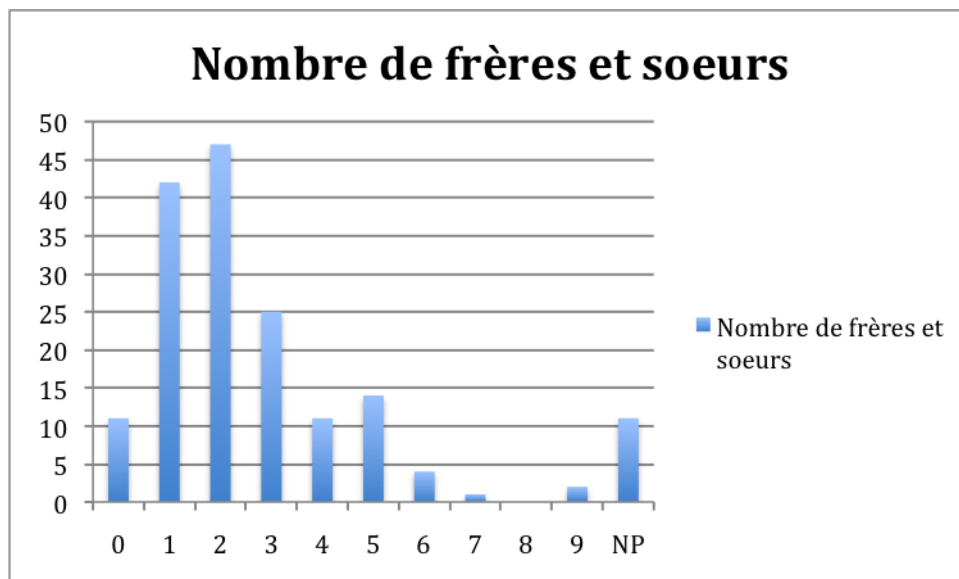
Le pays de naissance n'a pas été précisé dans 26 cas sur 336 parents (168 mères et 168 pères) : groupe « NP ».

Le graphique suivant résume l'origine ethnique des parents des jeunes filles.

Les résultats sont exprimés en nombre absolu.



3.2.5 Fratrie.



En moyenne, la population étudiée a 2 frères et/ou sœurs donc 3 enfants au total en moyenne ce qui est supérieur à ce que l'on peut observer dans la population générale française avec un taux de fécondité légèrement inférieur à 2.

3.2.6 Langues parlées par les jeunes filles.

Toutes les jeunes filles de notre étude parlent français.

En revanche, selon leur origine ethnique, d'autres langues sont maîtrisées et parlées à la maison avec les parents.

Nous conserverons la même répartition géographique que pour le pays de naissance des parents.

La langue parlée n'a pas été renseignée dans 30 cas.

Parmi les langues parlées en famille, les langues des pays d'Afrique du nord (arabe, kabyle) sont représentées à hauteur d'environ 18%, les langues et dialectes des pays d'Afrique subsaharienne à hauteur de 11% et les langues d'Asie à hauteur de près de 10%.

Moins représentées sont les langues d'Europe (portugais, serbe, albanais) avec un pourcentage de 3,5%, le créole, avec un taux de moins de 3%, le turc avec moins de 2% et l'anglais avec moins de 3%.

Une seule personne parle le comorien et une seule le tchéchène.

3.3 Habitus

3.3.1 IMC et habitudes alimentaires

3.3.1.1 IMC

Le poids et la taille de chaque jeune fille ont été reportés sur la fiche de consultation de prévention permettant de calculer l'indice de masse corporelle, reflet de la corpulence du sujet.

La formule pour calculer l'IMC est la suivante : $IMC = Poids / Taille^2$. Il s'agit pour les adolescents, de la même formule que pour les adultes ; l'interprétation en revanche se fait à l'aide des courbes de corpulence des filles que l'on trouve dans les carnets de santé ; on parle d'obésité lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile. (Voir courbe en annexe).

L'IMC doit se situer entre 18,5 et 25.

Les tailles minimum et maximum notées sont de 1,39m et 1,76m avec une taille moyenne de 1,63m.

Les poids minimum et maximum notés sont de 36kg et 109kg avec un poids moyen de 55kg.

L'IMC minimum noté est de 13,5 et l'IMC maximum de 41,5 ce qui constitue deux situations extrêmes et pathologiques, respectivement de maigreur et d'obésité morbide.

La moyenne des IMC de la population étudiée est en revanche située dans la normale avec 20,8.

3.3.1.2 Habitudes alimentaires

Le questionnaire a établi le nombre de repas pris par jour, l'existence de grignotage dans la journée pour tenter de refléter l'équilibre nutritionnel des jeunes filles étudiées.

Le nombre de repas pris par jour est en moyenne de 3.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

Nombre de repas/jour	2	3	4	5	NP
Nombre de jeunes filles	13	66	69	1	19

En ce qui concerne l'existence de « grignotage » entre les repas, 111 jeunes filles sur 168 (66%) avouent manger entre les repas, seules 44 d'entre elles ne « grignent » pas.

Dans 13 cas cet item n'est pas précisé.

Les repas sont majoritairement pris en famille avec un pourcentage de 78%.

Il a aussi été noté le nombre de repas pris à la cantine par semaine ; les données sont résumées dans le tableau suivant.

Nombre de repas pris à la cantine/semaine	0	2	3	4	5	NP
Nombre de jeunes filles	83	2	1	56	5	21

En moyenne, les jeunes filles prennent donc entre 1 et 2 repas à la cantine par semaine ce qui est peu.

3.3.2 Activité physique

L'activité physique à l'école a été étudiée. Seules 5 jeunes filles ne pratiquent pas de sport à l'école pour des raisons médicales, le reste des jeunes filles en pratiquent naturellement puisque c'est une discipline obligatoire sauf dispense pour pathologie.

Dans 12 cas cet item n'a pas été renseigné.

En ce qui concerne l'activité physique « hors » école, 71 jeunes filles (42%) en pratiquent une, 82 (49%) n'en pratiquent aucune et dans 15 cas cela n'est pas renseigné.

Le sport pratiqué est très variable allant du football au patinage artistique en passant par l'escalade, la boxe et le ping-pong.

Ce qui est intéressant, c'est le temps passé à cette activité sportive extra scolaire.

Ces adolescentes pratiquent leur activité physique extra scolaire à raison en moyenne d'une heure par semaine.

Un autre paramètre permettant d'évaluer l'activité physique de ces jeunes filles a été observé : le mode et le temps de trajet pour l'école.

Les modes de transport sont soit : transport en commun (TEC), soit à pied soit à vélo.

Le temps de trajet varie d'un minimum de 2 minutes à 60 minutes avec une moyenne de 14 minutes. Toutes ces données sont résumées dans le tableau suivant.

Mode de transport pour l'école	PIED	TEC	PIED/TEC	VELO	NP
Nombre de jeunes filles	119	26	3	1	19

Près de 71% des jeunes filles vont à pied à l'école, 15,5% empruntent les transports en commun, 1,8% empruntent les deux, marche à pied et transport en commun.

Le temps de trajet à pied varie de 2 minutes à 25 minutes.

Le temps de trajet en transport en commun varie de 10 à 60 minutes ; le temps de trajet à pied et en TEC varie de 15 à 20 minutes, et le temps de trajet en vélo est de 20 minutes

3.3.3 Evaluation du sommeil

Le questionnaire a tenté d'évaluer la qualité du sommeil en précisant le nombre d'heures de sommeil par nuit, l'heure du coucher et la perception des jeunes filles de la « qualité » de leur réveil, soit leur sensation de fatigue ou pas au réveil. Le lieu de

sommeil est également renseigné, ainsi que le nombre de personnes partageant la chambre.

Le temps de sommeil en nombre d'heures par nuit varie de 5 heures (minimum) à 10 heures et 30 minutes (maximum) avec une moyenne de 9 heures environ.

L'heure du coucher est au plus tôt à 20H30 et au plus tard à 02H du matin avec une médiane à 22H.

La majorité des jeunes filles dorment dans leur chambre : 62,5%, 2 jeunes filles dorment dans le salon, 1 dans une pièce unique avec le reste de la famille et 1 en internat.

Le lieu de sommeil n'a pas été renseigné dans 59 cas.

32% des jeunes filles étudiées dorment seules dans leur chambre, 33% sont deux par chambre, 14% sont 3, 4% dorment à 4 et seulement 2 jeunes filles dorment avec 4 autres personnes dans la même pièce. Cet item n'a pas été renseigné dans 27 cas.

En moyenne, les jeunes filles de notre étude sont 2 par chambre.

Pour ce qui est de la perception de la qualité du réveil, les données sont résumées dans le tableau suivant.

Qualité du réveil	BONNE	MOYENNE	MAUVAISE	NP
Nombre de jeunes filles	67(40%)	21(12,5%)	31(18,5%)	49(30%)

3.3.4 Activités sédentaires

Afin de quantifier le temps moyen consacré à des activités sédentaires, le nombre moyen d'heures quotidiennes passées à regarder la télévision, à jouer aux jeux vidéo ou à

utiliser un ordinateur a été calculé. L'existence d'un lien direct entre télévision et obésité infantile est aujourd'hui unanimement exprimée. En effet, le fait de passer beaucoup de temps à regarder la télévision participerait à la réduction du temps disponible pour l'activité physique et favoriserait aussi l'adoption de mauvaises habitudes alimentaires, la publicité incitant notamment à la consommation de produits à forte densité énergétique (produits gras et/ou sucrés) [94]

Le temps passé devant un écran de télévision ou d'ordinateur est considéré comme facteur de sédentarité et facteur de risque de surpoids ou d'obésité pour les adolescents.

C'est pourquoi notre étude a voulu préciser cet aspect en questionnant les jeunes filles sur le temps quotidien qu'elles passaient sur un écran de télévision ou d'ordinateur.

Le nombre d'heures quotidien passé devant un écran est au minimum de 0 et au maximum de 6 heures par jour avec une moyenne d'environ 2 heures par jour.

3.3.5 Tabac, alcool et autres addictions éventuelles.

En ce qui concerne la consommation de tabac :

Seulement 9 jeunes filles (soit 5,4%) déclarent fumer contre 144 (86%) qui déclarent ne pas fumer. L'information n'est pas précisée dans 15 cas.

En ce qui concerne la quantité de tabac déclarée consommée par les jeunes filles « fumeuses », celle ci n'a été précisée que dans 2 cas, avec des quantités déclarées de 2 et 10 cigarettes par jour.

En ce qui concerne la consommation d'alcool :

16 jeunes filles déclarent consommer de l'alcool de façon occasionnelle soit moins de 10% contre 137 jeunes filles qui déclarent n'en consommer jamais (82%).

La consommation d'alcool n'a pas été précisée dans 15 cas.

Aucune autre consommation de drogue ou toxique n'a été renseignée.

3.4 Statut sexuel et gynécologique des patientes

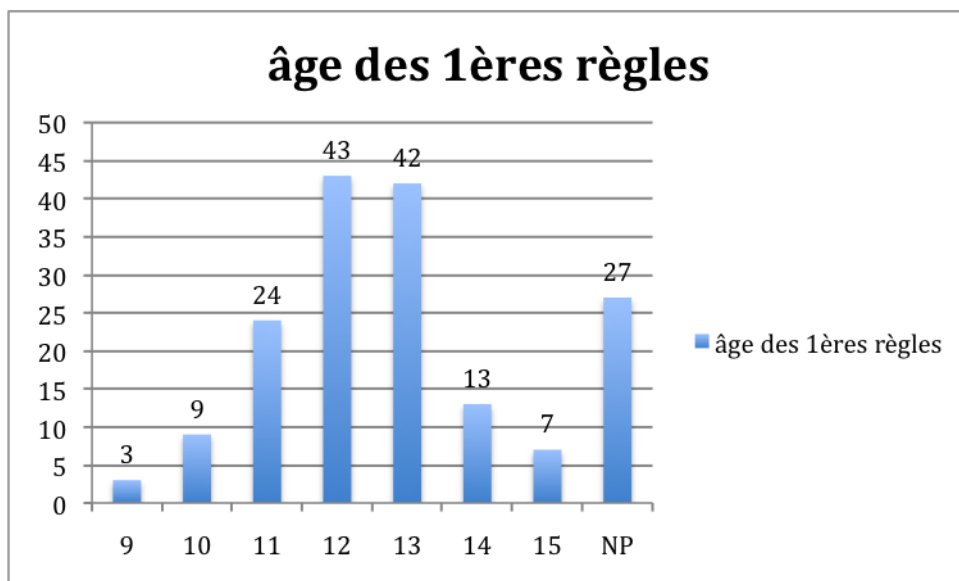
3.4.1 Gynécologie

3.4.1.1 Age des premières règles, et stade pubertaire

L'âge des premières règles chez la fille est d'environ 13 ans.

Les résultats de notre étude concordent avec ces données.

L'âge des 1ères règles des jeunes filles est détaillé dans le tableau suivant.



Les résultats décrits dans le graphique ci-dessus sont exprimés en chiffres et non en pourcentage.

On constate que 85 jeunes filles (51%) ont eu leurs 1^{ères} règles entre 12 et 13 ans, 24 (14,3%) à l'âge de 11 ans, 12 (7%) entre 9 et 10 ans et 20 (12%) entre 14 et 15 ans.

Dans 27 des cas (16%) l'information n'a pas été renseignée.

(Les pourcentages prennent en compte l'ensemble de notre population)

Le stade pubertaire est essentiellement défini par le développement des caractères sexuels secondaires que sont le développement mammaire et la pilosité pubienne.

La puberté est cotée selon les stades de Tanner, du stade 1 (impubère), au stade 5 (puberté achevée). Chez la fille, sont cotés le développement mammaire (S1 à S5), le pilosité pubienne (P1 à P5), axillaire (A1 à A5), et l'existence de règles (R0 ou R1).

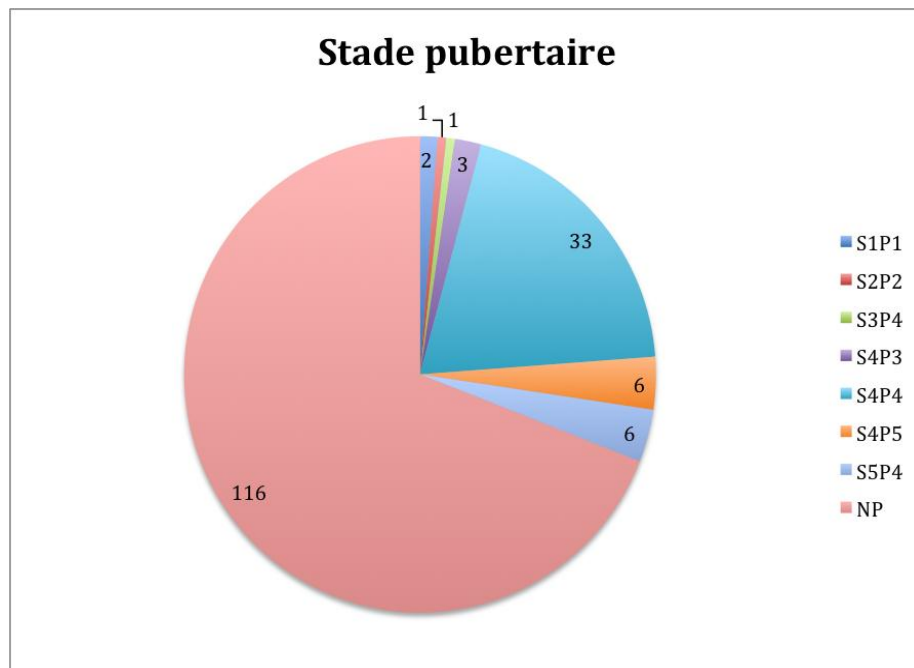
(Dans notre étude, seuls le développement mammaire et la pilosité pubienne sont pris en compte).

Chez la fille, la première manifestation de puberté correspond à la poussée mammaire, en moyenne à partir de 10,5/11 ans (limites physiologiques 8 à 13 ans, incluant 95% des filles); la pilosité pubienne apparaît 0-6 mois plus tard.

Ces stades permettent de définir ce qu'on appelle puberté « normale » et ainsi de diagnostiquer tout retard ou précocité pubertaire et d'explorer toute puberté pathologique.

Dans notre étude, le stade pubertaire des jeunes filles a été établi selon les stades de Tanner en ne prenant en compte que la pilosité pubienne et le développement mammaire.

Les résultats sont détaillés dans le graphique suivant. (En nombre absolu)



On observe que le stade pubertaire majoritaire de nos jeunes filles de 14 ans est S4P4 (19,6%).

3.4.1.2 Suivi gynécologique

13 jeunes filles (7,8%) déclarent avoir déjà subi un examen gynécologique ; nous ne disposons pas de précisions quant au déroulement de cet examen gynécologique qui a pu être limité qu'à une inspection et une palpation mammaire.

126 jeunes filles (75%) déclarent n'avoir jamais subi d'examen gynécologique et cette information n'est pas précisée dans 29 cas (17,3%).

3.4.2 Sexualité

3.4.2.1 Premiers rapports sexuels

L'âge médian au premier rapport sexuel des jeunes en France, âge auquel la moitié d'entre eux ont déjà vécu ce passage, est de 17 ans et demi (légèrement plus tôt pour les

garçons). Il n'a pas bougé depuis trois décennies pour les garçons et ne s'est abaissé que d'un an environ pour les filles dans la même période.

Seules 2 jeunes filles de notre étude déclarent avoir déjà eu des rapports sexuels (soit 1,2%) et ce à l'âge de 13 et 15 ans.

118 jeunes filles déclarent n'avoir jamais eu de rapport sexuel soit 70%.

L'information n'est pas renseignée dans 48 cas (29%).

3.4.2.2 Parlent de leur sexualité en famille

La possibilité de pouvoir parler de sexualité avec leur famille est un critère déterminant pour ces jeunes filles ; la possibilité de poser des questions, de recevoir d'éventuels conseils de prévention peut tout à fait se faire dans le cadre familial, surtout avec les membres féminins de la famille.

C'est pourquoi notre étude a voulu s'intéresser à la possibilité de communication sur ce sujet au sein de la famille.

60 jeunes filles, soit près de 36% ont la possibilité de parler sexualité avec un membre de la famille contre 32% (54 jeunes filles) qui ne peuvent aborder ce sujet à la maison.

L'information n'a pas été renseignée dans 54 cas soit 32%.

3.4.2.3 Connaissance des modes de contraception

La connaissance des différents modes de contraception est primordiale à cet âge.

Les résultats de notre étude à ce sujet sont peu représentatifs car dans la majorité des cas (141 cas soit 84%) cet item n'a pas été renseigné.

Quand il a été précisé, il a été constaté que 12 jeunes filles possédaient une assez bonne connaissance des modes de contraception, contre 15 qui n'en possédaient aucune.

3.4.2.4 Connaissance des risques d'infections sexuellement transmissibles

De même pour le sujet des IST, sujet majeur en termes de sexualité et de prévention, les réponses des jeunes filles sur l'état de leurs connaissances à ce sujet n'ont en majorité pas été renseignées : en effet, nous ne disposons d'aucune donnée dans 147 cas (87,5%).

Dans les 21 cas renseignés, 7 jeunes filles (4%) avaient une connaissance satisfaisante des risques d'IST contre 14 jeunes filles (8%) qui n'en avaient aucune.

3.4.2.5 Orientation en milieu de soins

Dans certains cas, lorsqu'une pathologie ou anomalie était détectée lors de la consultation de prévention effectuée par l'infirmière ou le médecin, une orientation médicale pouvait être justifiée.

Cette orientation pouvait se faire vers le médecin traitant si la jeune fille en disposait, vers l'Espace Santé jeunes de l'Hôtel Dieu, un centre de santé ou un gynécologue selon le problème soulevé.

Dans 11 cas, il s'est avéré utile ou nécessaire d'adresser la jeune fille à un médecin ; 5 jeunes filles ont été adressées pour motif de dysménorrhée soit en centre de santé (2), soit vers un gynécologue (3), 3 jeunes filles ont été orientées vers leur médecin traitant pour surpoids, 1 jeune fille a été adressée en consultation d'endocrinologie pour reprise de suivi de son hypothyroïdie traitée, 1 jeune fille a été adressée en centre de santé pour problèmes dentaires et 1 jeune fille a été orientée en ESJ pour « insomnie ».

Chaque fois qu'une orientation médicale était justifiée, celle ci s'accompagnait d'un courrier établi par le médecin ou l'infirmière.

Ce n'est malheureusement que dans 2 cas seulement que nous disposons d'un « retour » d'information, d'un suivi médical soit par le biais d'un courrier, soit par les propos rapportés de la jeune fille sur la consultation effectuée ; en effet, souvent lors de la seconde visite pour la seconde injection de Gardasil®, on observe que la jeune fille n'a pas consulté comme cela lui avait été conseillé.

3.4.2.6 Statut vaccinal pour l'Hépatite B

Nous avons complété les données recueillies dans notre étude par la recherche nominative du statut vaccinal des 168 jeunes filles pour l'Hépatite B.

En effet, la vaccination pour l'Hépatite B comporte de nombreuses similitudes avec la vaccination anti HPV : il s'agit de pathologies sexuellement transmissibles, la vaccination contre ces 2 pathologies est recommandée dans le calendrier vaccinal et le schéma vaccinal comprend 3 doses.

Cette démarche résulte également d'une volonté de comparer l'observance vaccinale de notre échantillon de population pour ces 2 pathologies et de rechercher si le fait d'être à jour de ses vaccinations pour l'Hépatite B a influé sur l'observance vaccinale par Gardasil®.

N'ont été retenues que les vaccinations complètes, représentées par des nombres différents de doses administrées selon la date de vaccination. En effet, plusieurs schémas vaccinaux existent. Nous avons retenu comme représentatifs d'une vaccination complète les schémas vaccinaux suivants :

- pour les jeunes filles vaccinées avant 1994, le schéma vaccinal de 3 injections plus un rappel.
- le schéma actuel de 3 injections.
- le schéma de 2 doses réservé aux adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus en vigueur depuis 2008.

Sur les 168 jeunes filles de notre étude, 137 sont correctement et complètement vaccinées pour l'Hépatite B, soit 81,54%.

3.5 Influence sur l'observance : analyse univariée

Après avoir fait une analyse descriptive des résultats de notre étude, nous avons tenté de déterminer l'influence de certains facteurs sur l'observance vaccinale.

Nous avons voulu savoir si certains facteurs, comme le pays de naissance, la langue parlée, la classe fréquentée, le statut d'assuré social et le statut vaccinal pour l'Hépatite B avaient une influence sur l'observance vaccinale.

Le seuil de significativité des tests a été fixé à 0,05.

Les résultats sont résumés ci dessous.

Tableau : facteurs influant sur l'observance vaccinale

	JF vaccinées (vaccination complète) (%)		p-value (<0,05)
Pays de naissance (France/autre)	Oui Non	72/105 (68,6%) 9/16 (56,25%)	0,3291
Classe fréquentée (1 ^{ère} , 2 ^{nde} , 3 ^{ème} , 4 ^{ème} , 5 ^{ème})	Oui (%) Non (%)	0/1 ; 4/5 ; 45/67 ; 32/48 ; 6/9 (0%) ; (80%) ; (67,2%) ; (66,7%) ; (66,7%) 87/129 ; 83/125 ; 42/63 ; 55/82 ; 81/121 (67,44%) ; (66,4%) ; (66,7%) ; (67,1%) ; (67%)	0,6603
Statut CMU	Oui Non	8/12 (66,6%) 63/88 (71,6%)	0,7244
Statut AME	Oui Non	1/2 (50%) 70/98 (71,4%)	0,5085
Effets secondaires (1 ^{ère} et 2 ^{ème} doses confondues)	Oui Non	13/17 (76,5%) 28/52 (54%)	0,09912
Vaccination pour Hépatite B (vaccination complète)	Oui Non	89/136 (65,44%) 24/31 (77,4%)	0,1982

Nous avons cherché à savoir si le pays de naissance des jeunes filles (France ou autre), la classe fréquentée (1^{ère}, 2^{nde}, 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème}), le statut d'assuré social (CMU et AME) et l'existence d'effets secondaires (rapportés après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose confondus) et le

statut vaccinal contre l'hépatite B (pathologie également sexuellement transmissible) étaient des facteurs influant l'observance vaccinale de ces jeunes filles.

L'analyse univariée réalisée ne rapporte pas de lien significatif: la p-value est supérieure à 0,05, seuil significatif établi pour l'analyse réalisée.

4. Discussion

4.1 Biais

4.1.1 Biais d'échantillonnage

Il existe un biais d'échantillonnage évident.

Le recrutement de l'échantillon ne s'est pas fait au hasard dans la population parisienne.

4.1.1.1 Age

Seules les jeunes filles âgées de 14 ans ont été retenues afin de respecter les recommandations vaccinales du CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France) par le Gardasil®. Cependant, les jeunes filles *âgées de 15 à 23 ans n'ayant jamais eu de rapport sexuel ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur activité sexuelle* (toujours selon les recommandations officielles) et qui pouvaient donc bénéficier de la vaccination par le vaccin Gardasil® n'ont pas été incluses dans cette enquête.

4.1.1.2 Adresse et scolarisation en établissement public

De plus, Les jeunes filles de 14 ans de notre échantillon n'ont pas été choisies au hasard mais suivant leur inscription dans le fichier « Intervax » du service de vaccination de la Mairie de Paris qui répertorie les jeunes filles de 14 ans résidant à Paris et donc possédant une adresse et un domicile fixes.

Par ailleurs, comme nous l'avons précisé auparavant, les données constituant ce fichier « intervax » sont recueillies dans les carnets de santé des enfants scolarisés en établissement public en classe de CP puis de CM2 (avec l'aide de la Direction des Activités Scolaires (DASCO)).

Le recueil des données concernant les enfants non scolarisés ou scolarisés en établissement privé est beaucoup moins systématique : de ce fait, il existe ici aussi un biais d'échantillonnage puisque les jeunes filles étudiées étaient toutes scolarisées, et toutes en établissement public en primaire.

4.1.1.3 Langue parlée par la famille et maîtrise de la lecture

On peut également observer un autre biais d'échantillonnage quant à la méthodologie utilisée pour contacter la population cible ; en effet, l'envoi d'un courrier aux parents des jeunes filles présuppose que les parents et/ou les jeunes filles puissent lire et comprendre ce courrier les invitant à venir se faire vacciner par le Gardasil® dans le centre de vaccination de leur arrondissement. Ainsi, les familles arrivées depuis peu en France ou ne maîtrisant pas la langue française n'ont peut être pas pu répondre au courrier et prendre rendez vous.

4.1.1.4 Choix des arrondissements « pilotes »

Enfin, un autre biais d'échantillonnage est observé bien que voulu par le service de vaccination de la mairie de Paris : le choix des arrondissements parisiens.

En effet, le choix de ces arrondissements « pilotes » s'est volontairement porté sur des arrondissements parisiens où coexistent des centres de vaccinations et des Ateliers Santé ville dans la volonté d'une démarche locale de santé publique et de promotion de la santé auprès des populations les plus vulnérables. Ainsi il s'ensuit que la population ciblée n'est pas représentative de l'ensemble de la population parisienne tant au niveau social qu'économique.

Pour finir, on peut supposer que ces 3 arrondissements choisis ne sont pas non plus homogènes quant au niveau socio-économique et au revenu annuel par habitant ; or,

compte tenu du coût élevé du vaccin Gardasil® et de la gratuité de la vaccination proposée dans cette enquête, il aurait été intéressant de connaître le niveau économique des familles des jeunes filles concernées afin de mettre en évidence si, par exemple, le revenu annuel des familles influait sur l'observance vaccinale et de pouvoir ainsi définir le prix du vaccin Gardasil® comme un frein à une bonne couverture vaccinale.

4.1.1.5 Changements d'adresse

Sur l'ensemble des courriers envoyés, un certain nombre non négligeable a été renvoyé à l'expéditeur (à savoir le service de vaccination de la Mairie de Paris) par le service de la Poste pour cause de déménagement ou d'erreur sur l'adresse indiquée. C'est ce qu'on appelle les renvois pour : » n'habite pas à l'adresse indiquée ou NPAI ».

Sur les 1830 courriers envoyés, 487 ont été retournés à l'expéditeur pour « NPAI » soit 26%, ce qui représente un nombre non négligeable.

Pour conclure, il apparaît évident que notre échantillon étudié ne peut en aucun cas être totalement représentatif de la population parisienne adolescente âgée de 14 ans.

4.1.2 Biais de sélection

4.1.2.1 Biais de recrutement

Le recrutement ayant été effectué de façon systématique par courrier type identique pour chaque jeune fille de 14 ans résidant dans les 3 arrondissements choisis, ce biais est peu présent dans notre étude.

4.1.2.2 Biais d'auto sélection

Il existe un biais d'autosélection majeur puisque le courrier envoyé ne constitue qu'une « invitation » non obligatoire à venir se faire vacciner en centre de vaccination.

Il est laissé aux familles et aux jeunes filles le choix de se faire vacciner par leur médecin traitant si elles le souhaitent, ou par leur gynécologue, ou par tout autre médecin.

Il n'est pas possible de savoir la raison pour laquelle les jeunes filles ayant reçu le courrier ne se sont pas présentées dans leur centre de vaccination : les parents ont ils refusé la vaccination ?, les jeunes filles ont elles été vaccinées ailleurs ?(par leur médecin traitant ou autre).

La population des jeunes filles de 14 ans qui a pris rendez vous pour se faire vacciner possède donc certainement un profil particulier.

De plus, la gratuité de la vaccination en centre de vaccination entre également en ligne de compte : il paraît évident qu'une population de niveau socio-économique plus faible soit particulièrement intéressée par une vaccination gratuite plutôt que par la perspective de devoir avancer une somme importante représentée par les trois doses vaccinales et de n'être remboursée que plus tard et à hauteur de 65% par la sécurité sociale.

Cependant, c'est justement cette population défavorisée qui était ciblée par le service de vaccination de la mairie de Paris dans sa démarche locale de santé publique et de promotion de la santé auprès des populations les plus vulnérables et précaires.

4.1.2.3 Biais d'indication

Il est probable qu'un biais d'indication existe sur l'observance vaccinale.

En effet, les « agents » de cette enquête (infirmier(ère)s et/ou médecins) recevant les jeunes filles en consultation de prévention (précédant l'administration de la 1^{ère} dose vaccinale de Gardasil®), bien que faisant passer le même questionnaire, ont pu

présenter et expliquer l'importance de cette vaccination, la rareté des effets secondaires ainsi que d'autres considérations personnelles de façon variable, ce qui a pu avoir une influence sur l'adhésion complète ou pas à cette vaccination.

4.1.2.4 Biais par survie sélective (décès précoce de certaines jeunes filles)

Heureusement aucun décès n'est survenu durant cette enquête.

Il n'existe donc pas de biais de ce type.

4.1.3 Biais d'investigation

4.1.3.1 Biais liés aux informations recueillies ou aux enquêtés

Ce biais ne concerne pas les données vaccinales recueillies dans notre étude.

En revanche, les données de la consultation de prévention de même que les effets secondaires rapportés par les jeunes filles interrogées ont pu être l'objet d'oubli, d'imprécision par méfiance ou malaise face à un interlocuteur inconnu, surtout quand des sujets tels que les drogues et les rapports sexuels sont abordés.

4.1.3.2 Biais liés aux enquêteurs

Les enquêteurs de notre étude ont tous été préalablement formés par le Docteur Isabelle Heard, directeur du centre de référence du papillomavirus Humain de l'Institut Pasteur à Paris, afin de pouvoir fournir les explications nécessaires quant à l'intérêt de cette vaccination, son importance, et d'être en mesure de répondre aux questions éventuelles sur la transmission et l'histoire naturelle de l'infection par HPV et l'évolution vers le cancer du col de l'utérus.

Par ailleurs, les acteurs de la consultation de prévention font tous passer le même questionnaire, disposent du même temps de consultation (30 minutes) et ont à leur disposition les mêmes outils informatifs et pédagogiques (planches anatomiques de l'appareil génital féminin, fiches récapitulatives des différents moyens de contraception, les adresses des plannings familiaux..).

Ainsi le biais lié aux enquêteurs a-t-il été contrôlé aussi bien que possible.

4.1.3.3 Biais de perdue de vue

En revanche, du fait du caractère prospectif de cette étude, un biais est survenu durant le déroulement de celle-ci par perte sélective d'une partie de l'échantillon : biais par perdue de vue.

En effet, un nombre non négligeable de jeunes filles n'ont pas poursuivi le schéma vaccinal de 3 doses, s'arrêtant soit à 1 dose, soit à 2 doses.

Le nombre total de perdues de vues de notre étude est de 54 (32,4%) ; le nombre de perdues de vues entre la 1^{ère} et la 2^{ème} dose est de 7 (4,2%), ce qui reste assez faible, mais s'élève à 47 (28%) après la 2^{ème} dose.

Nous reviendrons plus tard sur la discussion des éventuelles raisons de ce nombre élevé de perdues de vues entre les 2^{ème} et 3^{ème} doses.

4.1.4 Biais d'analyse

Les biais d'analyse sont peu présents dans notre étude.

En effet, aucune donnée ni aucun résultat n'a été éliminé de l'étude. De même, aucun sujet de notre échantillon n'a été exclu au cours de l'étude pouvant ainsi biaiser les résultats des tests effectués.

Quant au biais de confusion, nous avons tenté de le contrôler aussi bien que possible.

4.2 Taux de réponse

4.2.1 Taux de réponse global

Comme nous l'avons vu plus haut, tous les courriers envoyés ne sont pas arrivés à leur destinataire pour cause de NPAI (n'habite pas à l'adresse indiquée).

Le pourcentage de lettres reçues par les destinataires est de 73,4% tous arrondissements confondus, avec des pourcentages assez similaires et homogènes dans les 3 arrondissements concernés : 78,3% de lettres reçues dans le 14^{ème} arrondissement, 70,35% dans le 18^{ème}, et 75% dans le 20^{ème}.

On constate donc que malgré la disparité quantitative de la population cible par arrondissement, le pourcentage final de lettres effectivement reçues par leur destinataire est supérieur à 70% et ne varie que de 8% selon les arrondissements, ce qui confère une homogénéité à notre étude.

Le nombre de jeunes filles s'étant finalement présentées dans le centre de vaccination de leur arrondissement est assez faible puisque seulement 168 jeunes filles sur les 1343 ayant reçu le courrier ont répondu favorablement à celui-ci.

Le taux de réponse est donc faible avec 12,5% en ne tenant compte que des jeunes filles ayant effectivement reçu la lettre invitant à la consultation et la vaccination.

4.2.2 Comparaison avec une pratique courante du service des vaccinations de la mairie de Paris : la vaccination dT-Polio et ROR.

Comme nous l'avons expliqué plus haut, il est important de savoir que le service de vaccination de la mairie de Paris procède également à l'envoi de courriers à l'aide du

même fichier informatique aux enfants entrants en classe de CP pour le rappel de vaccin protégeant contre la Diphtérie, le Tétanos et la Poliomyélite (dT Polio), vaccination obligatoire en France pour les 3 premières doses et le 1^{er} rappel, mais pas à l'âge de 6 ans. Ce courrier rappelle la nécessité d'un rappel par le dTPolio afin que la protection contre ces pathologies demeure efficace, et propose aux parents soit de prendre rendez-vous dans un centre de vaccination soit de se rendre chez leur médecin traitant. La vaccination peut également avoir lieu à l'école mais l'organisation demeure le fait du service de vaccination de la mairie de Paris.

Nous avons voulu étudier le taux de réponse à ces courriers concernant le dTPolio, envoyés aux parents des élèves entrant en classe de CP dans les mêmes arrondissements que ceux de notre étude afin de pouvoir savoir si ce taux de réponse était proche de celui de notre étude.

Nous avons choisi au hasard la période de septembre à octobre 2010.

Pendant cette période, 1324 courriers ont été envoyés concernant les rappels de dTPolio et de ROR, respectivement 475 dans le 14^{ème} arrondissement, 494 dans le 18^{ème} et 355 dans le 20^{ème}.

Au total, 238 vaccinations par le dTPolio ont été réalisées, 54 par le ROR.

Etant donné la possibilité qu'un même enfant se soit présenté et ait bénéficié de ces 2 vaccinations, et que nous ne disposons d'aucun moyen de le savoir, nous avons considéré le total des vaccinations réalisées afin de calculer le taux de réponse, ce qui tend à surévaluer celui-ci.

Le tableau suivant résume les résultats observés.

Arr.	Nb de convocations envoyées	Nb de dTP	Nb de ROR	Nb total de vaccinations	Taux de réponse
14 ^{ème}	475	95	26	121	25,5%
18 ^{ème}	494	88	17	105	21,3%
20 ^{ème}	355	55	11	66	18,6%
Total	1324	238	54	292	22%

Le taux de réponse tous arrondissements confondus est donc de 22% (18% si l'on ne prend en compte que les vaccinations par le dTP). Ce taux est donc supérieur au taux de réponse de 12,5% de notre étude mais seulement de 9,5%.

On peut constater que la différence de taux de réponse observée est assez faible.

Il semblerait que cette différence ne soit pas totalement due au vaccin proposé.

Il apparaît donc que bien que faible, le taux de réponse à notre enquête reflète assez bien le comportement habituel de la population parisienne des parents acceptant la réalisation de la vaccination de leur enfant en centre de vaccination. On peut donc penser raisonnablement que le fait que notre « expérience » de campagne vaccinale concerne le vaccin anti papillomavirus humain Gardasil® n'a pas influé sur le taux de réponse, et en tous les cas, ne l'a pas fait significativement diminuer.

4.2.3 Comparaison du taux de réponse à la vaccination de la population générale par Gardasil® en région parisienne

Soulignons également, que dans l'étude réalisée par Jean-Pierre Giordanella, Roman Rouzier et al. sur la couverture et l'observance des vaccins HPV, à partir de l'analyse des

remboursements effectués par la CPAM à Paris entre juillet 2007 et avril 2009, le taux de réponse défini par le pourcentage d'adolescentes ayant reçu au moins 1 dose de vaccin était de 17%, soit à peine supérieur au taux de réponse de notre étude.

4.2.4 Nombre de consultations de préventions réalisées

Il s'avère que toutes les jeunes filles de notre échantillon ont accepté la consultation de prévention proposée par le centre de vaccination de leur arrondissement, consultation qui était facultative ; en effet, les adolescentes pouvaient bénéficier de la vaccination par le Gardasil® et ne pas souhaiter répondre aux questions posées ni recevoir d'éventuelles explications par les agents de l'enquête.

Il apparaît que notre population a très bien accepté de se prêter à cette partie de l'enquête sans afficher de réticence quelconque ; d'autre part, ces jeunes filles semblent s'être montrées intéressées par les explications fournies par les enquêteurs lors de cette consultation, explications portant tant sur l'infection par HPV et risques de cancer du col utérin que sur les différents modes de contraception et les aides offertes par des structures telles que le planning familial.

4.3 Nombre de doses administrées et couverture vaccinale

Le tableau suivant résume les résultats concernant le nombre de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} doses reçues par les jeunes filles selon les arrondissements et en totalité.

Arr.	Nb de lettres envoyées	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose	Taux de Vaccination complète	Observance (%)
14 ^{ème}	300	19	19	19	19	100
18 ^{ème}	850	91	86	48	48	52,74
20 ^{ème}	680	57	55	46	46	80,7
Total	1830	167	160	113	113	67,7

Il apparaît clairement que les résultats sont nettement inférieurs dans le 18^{ème} arrondissement qui recense à lui seul 54% des jeunes filles de notre étude.

Nous allons à présent tenter de discuter l'observance du schéma vaccinal comportant 3 doses par Gardasil®.

Dans le 14^{ème} arrondissement, l'observance a été parfaite puisque la totalité des 19 jeunes filles ayant reçu une 1^{ère} dose vaccinale a poursuivi le schéma vaccinal recommandé. On obtient donc pour cet arrondissement une couverture vaccinale de 100%, tout en sachant bien évidemment que l'effectif concerné est très faible.

Les résultats du 20^{ème} arrondissement sont très satisfaisants bien qu'en deçà de ceux du 14^{ème} arrondissement.

En effet, seules 2 jeunes filles ont été perdues de vue entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection (3,5%); ces perdues de vues passent de 2 à 11 (19,3%) entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injection.

Le taux de couverture vaccinale de l'arrondissement est de plus de 80%, égal à l'objectif de couverture vaccinale lors de la mise sur le marché de ce vaccin.

Le cas du 18^{ème} arrondissement est différent : on observe également un nombre de perdues de vues relativement modeste entre la 1^{ère} et la 2^{ème} dose : 5 jeunes filles seulement (5,5%). En revanche, ce nombre passe à 38 entre la 2^{ème} et la 3^{ème} dose, soit près de 42%.

4.3.1 Effets de l'épidémie de la Grippe H1N1

La survenue en France durant l'été 2009 de l'épidémie de Grippe H1N1 aussi appelée Grippe A a considérablement interféré sur le déroulement de notre enquête.

Rappelons ici qu'à partir du 24 avril 2009, l'OMS a fait paraître un bulletin d'information quotidien sur l'épidémie. Le Comité d'urgence a tenu une deuxième réunion le 27 avril 2009 : fut alors décidé de faire passer la phase d'alerte à une pandémie de grippe de la phase 3 à la phase 4 (signifiant que la probabilité d'une pandémie avait augmenté, mais non qu'une pandémie était inévitable). Le 29 avril 2009, le directeur général de l'OMS, suite à la décision du Comité d'urgence, prenait la décision de faire passer la phase d'alerte à une pandémie de grippe de la phase 4 à la phase 5.

Le 11 juin 2009, l'OMS décidait le passage en phase 6 devant l'ampleur prise par l'épidémie : l'état de pandémie était déclaré.

Dès l'été 2009, le gouvernement français par l'intermédiaire du ministre de la santé, Roselyne Bachelot, a fait savoir qu'il optait pour une campagne de vaccination de masse non-obligatoire.

Le lancement de la campagne de vaccination a débuté le 20 octobre 2009 et ne concernait alors que les établissements de santé.

Progressivement élargie, cette campagne de vaccination s'est finalement adressée à l'ensemble de la population à partir du 25 novembre 2009. Ce programme de vaccination a été mené en partie dans les hôpitaux et en partie dans des centres de vaccination, centres de vaccination improvisés établis le plus souvent dans des gymnases et dans lesquels exerçaient des professionnels de santé réquisitionnés pour l'occasion.

La réquisition par le gouvernement des équipes des services des vaccinations à partir du 1^{er} novembre 2009 jusqu'au 1^{er} mars 2010 ainsi que la fermeture des centres de vaccinations parisiens à l'exception du centre Charles Bertheau dans le 13^{ème} arrondissement, siège du Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose, a inévitablement considérablement freiné le déroulement de notre enquête, les jeunes filles convoquées ne pouvant désormais plus se présenter pour se faire vacciner.

La durée de l'étude a été préalablement fixée, devant débiter avec l'envoi des 1^{ères} convocations en février 2009 et s'achever au mois de mars 2010, laissant ainsi un délai suffisant pour pouvoir administrer les 3 doses du schéma vaccinal.

En effet, les 1^{ères} doses de vaccin Gardasil® ont été administrées entre le 04 mars 2009 et le 30 octobre 2009.

Le schéma vaccinal étant : administration de 3 doses à 0, 2 et 6 mois. Ainsi les injections des 2^{èmes} doses devaient s'effectuer entre les mois de mai et décembre 2009, et les 3^{èmes} doses entre les mois de septembre 2009 et d'avril 2010.

Nous pouvons donc constater que la période pendant laquelle devait théoriquement se réaliser l'essentiel des 3^{èmes} et dernières doses vaccinales par le Gardasil® correspond à la mise en place et à la réalisation de la campagne de vaccination de masse pour la grippe H1N1 par l'intervention majoritaire des équipes des services des vaccinations de la ville de Paris.

Ceci explique en grande partie la chute du nombre de 3^{èmes} doses reçues par les jeunes filles de notre étude, chute observée dans le 18^{ème} et le 20^{ème} arrondissement.

Devant le caractère imprévisible de la survenue de l'épidémie de Grippe H1N1, nous avons choisi de ne pas modifier à posteriori la durée de notre enquête et ne prendre en considération que les données correspondantes à cette période, malgré l'arrêt inopiné des vaccinations au mois de novembre 2009. Nous limitons ainsi le biais d'analyse.

4.3.2 Résultats complémentaires

Il est important de préciser toutefois qu'un nombre important de jeunes filles qui n'avaient pu recevoir que 2 doses vaccinales par le Gardasil® du fait des conséquences décrites ci-dessus de l'épidémie de Grippe H1N1, se sont présentées plus tard, après le mois de mars 2010 dans leur centre de vaccination afin de compléter leur vaccination.

En effet, depuis le mois de mars 2010, toutes les jeunes filles n'ayant pas bénéficié d'une vaccination complète par 3 doses vaccinales ont été relancées par courrier et/ou téléphone.

Les résultats finaux en termes de nombre de doses reçues et d'observance, obtenus depuis mars 2010 sur notre échantillon sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif après mars 2010.

Arr.	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose	Vaccination complète	Observance
14 ^{ème}	19	19	19	19	100%
18 ^{ème}	91	86	76	76	83,5%
20 ^{ème}	57	55	46	46	80,7%
Total	167	160	140	140	84%

On constate donc d'après ces données que les relances effectuées après le mois de mars 2010 ont permis de « rattraper » 28 jeunes filles qui n'avaient reçu que 2 injections dans le 18^{ème} arrondissement, faisant passer le taux de vaccination complète de 52,74% à près de 81% (soit une hausse de près de 30%), uniformisant ainsi les résultats observés dans les 3 arrondissements étudiés et faisant passer l'observance totale de 67,7% à 84%.

La couverture vaccinale obtenue dans notre étude correspond ainsi aux objectifs visés lors la mise sur le marché de ce vaccin.

La couverture vaccinale par les vaccins HPV (Cervarix® ou Gardasil®) d'une population féminine parisienne âgée de 14 à 23 ans n'est que de 43%. [95]. De même, une étude américaine réalisée en 2009 sur une population de femmes âgées de 9 à 26 ans entre octobre 2006 et mars 2007 retrouve une couverture vaccinale par les vaccins HPV de 41,9% des adolescentes de 9 à 17 ans et de 47,1% des femmes âgées de 18 à 26 ans. [96]

Les résultats obtenus dans notre étude sont donc très encourageants. C'est pourquoi cette démarche de vaccination par Gardasil®, organisée et systématisée des jeunes filles

âgées de 14 ans menée par le service des vaccinations de la ville de Paris s'est poursuivie et étendue en 2010 à trois autres arrondissements parisiens (les 13^{ème}, 10^{ème} et 19^{ème}) ainsi qu'à partir du 1^{er} janvier 2011 à encore 3 arrondissements supplémentaires (11^{ème}, 12^{ème} et 17^{ème}). La méthodologie utilisée demeure la même, associant toujours à la vaccination une consultation de prévention comme dans notre étude. Seul le contenu du questionnaire a été légèrement modifié ; en effet, les agents de l'enquête ont observé que certains thèmes étaient trop développés contrairement à d'autres qu'il fallait préciser. Mais dans l'ensemble, les modifications apportées ne s'éloignent guère de la trame du questionnaire initial. Une copie de ce nouveau questionnaire désormais appelé «guide d'entretien pour la consultation HPV». (annexe 10).

4.4 Effets secondaires

Seuls des effets indésirables connus, bénins et transitoires ont été rapportés. Il s'agit essentiellement de troubles généraux et d'anomalies liées au site d'administration classés comme «effets très fréquents» ($\geq 1/10$) par L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA).

En effet, dans notre étude, le pourcentage d'effets secondaires rapportés après la 1^{ère} injection n'est que de 9,5%, avec 16 cas au total, dont 12 cas de douleur au point d'injection, 1 cas de fièvre et 3 de céphalées.

Le pourcentage d'effets indésirables rapportés après la 2^{ème} injection est encore inférieur avec un taux de 5% seulement. (8 cas rapportés dont 6 cas de douleur au point d'injection, 1 cas de fièvre et 1 cas de céphalées).

Malheureusement existe un biais important dans ces taux d'effets indésirables, puisque dans un grand nombre de cas l'information n'a pas été renseignée. Pour les effets secondaires rapportés après la 1^{ère} injection, dans 49% des cas, nous ne disposons d'aucune donnée, et concernant les effets secondaires après la 2^{ème} injection, ce taux s'élève encore pour atteindre 71%.

Nous ne disposons pas comme nous l'avons déjà expliqué du rapport d'effets indésirables étant survenus après la 3^{ème} dose administrée du fait que les jeunes filles de notre étude n'ont pas été revues une fois leur vaccination par 3 doses achevée.

Ainsi là aussi existe-t-il un biais évident sous estimant le nombre d'effets secondaires.

Nous avons d'autre part comptabilisé les effets secondaires rapportés qu'ils soient survenus après la 1^{ère} et/ou la 2^{ème} dose, afin d'identifier les jeunes filles en ayant été l'objet.

Seules 21 jeunes filles (12,5%) ont rapporté des effets indésirables suivant la 1^{ère} et/ou la 2^{ème} injection de Gardasil®.

Il n'a pas été retrouvé dans l'analyse univariée et les tests de χ^2 effectués de lien significatif entre la survenue d'effets indésirables et l'observance vaccinale.

Soulignons que durant notre étude, aucun des effets secondaires suivants n'a été rapporté:

- «fréquents» ($\geq 1/100$) tel qu'ecchymose, prurit «au site d'injection»
- «peu fréquents» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- «rares» ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): urticaire

-«très rares» (<1/10 000): bronchospasme.

Aucun évènement grave ni aucun décès n'est survenu.

Ces résultats concordent assez bien avec les données de pharmacovigilance observées; en effet, d'après le Second bilan du plan de Gestion des Risques Européen et National sur le Gardasil® publié par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) le 30 septembre 2009, plus de 1300 notifications ont été recueillies et analysées. En comparaison au bilan publié par l'Afssaps en juillet 2008, la proportion et la nature des effets indésirables demeurent similaires, s'agissant essentiellement d'évènements «connus, bénins et transitoires », soit environ 85% de cas non graves représentés majoritairement par « des douleurs au site d'injection, fièvres, éruption de type urticaire et syncopes vasovagales ». [97]

4.5 Effets collatéraux.

Il est intéressant de parler ici des effets «collatéraux» entraînés par notre enquête.

Rappelons que notre étude ne ciblait que les jeunes filles âgées de 14 ans, excluant ainsi les jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans pouvant bénéficier de la vaccination par Gardasil® selon les recommandations en vigueur, à la condition qu'elles n'aient jamais eu de rapport sexuel ou au plus tard un an après le début de leur vie sexuelle.

Il semblerait que les convocations envoyées aux jeunes filles de notre échantillon ainsi que les informations fournies lors de la consultation réalisée ait eu un impact sur l'adhésion et l'observance vaccinale des jeunes filles âgées de plus de 15 ans sur la même période.

Nous avons extrait du fichier « Intervax » les vaccinations par Gardasil® effectuées entre le 1^{er} janvier 2009 et le 27 janvier 2010 dans tous les centres des vaccinations parisiens.

Le nombre d'injections de Gardasil® réalisées pendant cette période est de 420 pour les plus de 15 ans, alors qu'il n'est que de 350 pour les moins de 15 ans (tous centres de vaccination confondus).

Le nombre de vaccinations complètes sur cette période pour les jeunes femmes âgées de plus de 15 ans est de 137. (123 jeunes femmes ont reçu 1 dose, 160 deux doses). (Annexe 11)

Les résultats obtenus en termes d'observance vaccinale sur la population de jeunes femmes âgées de plus de 15 ans apparaissent donc supérieurs à ceux obtenus sur la population des jeunes filles de moins de 15 ans pendant la même période tous services des vaccinations confondus. Ces résultats sont résumés dans le tableau présenté en annexe 11: P1, P2 et P3 correspondant respectivement aux 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} doses administrées.

Il aurait été intéressant de disposer du nombre de jeunes filles âgées de 15 ans et plus, résidant dans les 3 arrondissements parisiens de notre étude, ayant bénéficié d'une vaccination complète par Gardasil®, ainsi que de leur lien éventuel de parenté avec nos 168 jeunes filles, afin d'analyser l'influence de l'observance vaccinale de notre échantillon sur l'observance vaccinale des jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans.

On peut supposer que la population âgée de 15 à 23 ans soit plus concernée par cette vaccination anti HPV du fait de la fréquence plus grande d'une activité sexuelle au delà de l'âge de 17 ans (moyenne française du 1^{er} rapport sexuel à l'âge de 17,6 ans).

4.6 Caractéristiques de la population de notre échantillon

4.6.1 Origine ethnique des jeunes filles, de leurs parents, langue parlée en famille et fratrie

La majorité de la population de jeunes filles étudiées est née en France avec un pourcentage de 73%. Les autres origines ethniques par ordre décroissant sont: pays du Maghreb (3%), pays d'Asie (3%), pays d'Afrique subsaharienne (2%), Turquie (1%), DOM-TOM (<1%), pays d'Europe de l'Est (<1%), USA (<1%).

Ces chiffres présentent des similitudes avec l'origine ethnique des patients se présentant en centre de vaccination en général, tous centres confondus.

En effet, pour l'année 2009, on observe que la population venant se faire vacciner en centre est également majoritairement née en France avec un pourcentage de 61%.

En seconde position par ordre de fréquence, la population née en Afrique subsaharienne et dans les pays du Maghreb avec un taux de 9% pour les deux populations.

Les patients originaires d'Asie du sud Est, représentent 6%.

La population née en Amérique, en Europe (dont la Turquie) et en Asie (à l'exception de l'Asie du sud est) représente 14%.

Les patients nés dans l'Europe de l'Est ne représentent qu'1%.

La répartition de la population ayant été réalisée différemment que dans notre étude, on observe des différences portant essentiellement sur la population d'Asie, puisque dans notre travail nous avons regroupé en un seul groupe toutes les jeunes filles nées en Asie sans définir un sous groupe né en Asie du sud Est.

La représentation graphique de l'origine ethnique des sujets se faisant vacciner dans les centres parisiens en 2009 est fournie en annexe 12.

Ainsi notre échantillon est il relativement représentatif de la population générale vaccinée en centres de vaccination.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de lien significatif entre le pays de naissance des jeunes filles et une bonne observance.

L'origine ethnique des parents des jeunes filles est très différente.

Seuls 20% des parents sont nés en France, contre 23% en Afrique subsaharienne et 22% en Afrique du Nord. 11% des parents sont originaires d'Asie (sans précision), 4% des DOM-TOM et d'Europe, 3% de Turquie et des Iles de l'Océan Indien, moins de 2% d'Haïti et moins d'1% de l'Ex-Urss.

Ce qu'il convient de retenir de ces chiffres, c'est que dans plus de 75% des cas, notre population de jeunes filles est la 1^{ère} génération française issue d'une immigration provenant essentiellement d'Afrique subsaharienne, du Maghreb et d'Asie.

Ceci nous permet de préciser certaines particularités de notre échantillon de population.

Il n'a pas été retrouvé non plus de lien significatif entre le pays de naissance des parents et l'observance.

Dans une thèse de Médecine générale réalisée de 2008 à 2009 sur l'Observance de la vaccination anti-papillomavirus chez les adolescentes âgées de 14 à 21 ans à l'Espace Santé Jeune de l'Hôtel-Dieu [48], du fait d'une population étudiée particulière, nomade et précaire, les pays de naissance des parents étaient majoritairement représentés par les pays d'Afrique subsaharienne avec 52% ; puis par ordre décroissant, le Maghreb

(21%), la France (12%), l'Asie (7%), les DOM-TOM (5%), l'Europe de l'Est (2%) et l'Europe de l'Ouest (1%). Dans cette thèse, il a été montré par une analyse uni variée et multi variée un lien significatif entre le pays de naissance des parents de jeunes filles et l'observance. Les patientes dont les parents étaient nés en France, dans les pays du Maghreb et en Europe de l'Ouest ont été mal observantes. Les jeunes filles dont les parents étaient nés en Europe de l'Est et en Afrique subsaharienne ont été mieux observantes avec un taux de vaccination complète respectivement de 33% et de 44,64%. Les patientes les mieux observantes se sont révélées être celles dont les parents étaient nés dans les DOM-TOM (66,6%) et en Asie (62,5%).

Nous ne nous étendrons pas ici sur les différentes langues et dialectes parlés par les jeunes filles en famille. Comme nous venons de le voir, plus de 75% de notre population est issue de l'immigration de 1^{ère} génération ; il paraît ainsi compréhensible que la langue parlée à la maison soit souvent la langue maternelle de l'un et/ou de l'autre des parents.

Il est important de souligner toutefois que l'ensemble de nos jeunes filles parle le français.

De même ne nous étendrons nous pas sur l'évaluation quantitative effectuée de la fratrie de ces jeunes filles. Nous retrouvons une moyenne de 3, ce qui est supérieur au taux de fécondité français de 2,018 en 2008 (INSEE).

4.6.2 Statut d'assuré social

Il nous a paru intéressant de connaître le statut d'assuré social de notre échantillon.

En effet, une des particularités de la vaccination par Gardasil® étant comme nous l'avons précisé un coût important, nous avons cherché à savoir s'il existait un lien entre

la couverture sociale des jeunes filles et leur adhésion à un programme de vaccination gratuit comme celui proposé par le service des vaccinations de la ville de Paris.

Nous ne retrouvons pas de lien significatif entre la couverture sociale et l'observance.

4.6.3 Classe fréquentée

Le programme de Sciences de la Vie et de la Terre diffère selon la classe fréquentée ; le thème de la reproduction sexuée chez l'Homme est enseigné en classe de 4^{ème}.

En revanche, c'est en fin de classe de 3^{ème} que sont organisées par les infirmières des collèges des visites des plannings familiaux.

46% des jeunes filles fréquentent la classe de 3^{ème}, 34% la classe de 4^{ème}.

L'analyse uni variée et le test de χ^2 réalisés ne retrouvent pas de lien significatif entre la classe fréquentée et l'observance.

On peut donc supposer que les connaissances sur la reproduction de l'espèce humaine ainsi que la familiarisation avec les plannings familiaux ne sensibilisent pas ou pas suffisamment la population étudiée à la vaccination anti-HPV et n'influent donc pas de manière significative sur l'observance.

4.7 Habitus de notre échantillon

4.7.1 IMC et habitudes alimentaires

L'Indice de Masse Corporel ou IMC moyen de notre échantillon est de 20,8 et se situe donc dans les valeurs « normales » (entre 18 et 25).

Concernant les habitudes alimentaires, il est recommandé aux adolescents de manger 3 à 4 repas par jour et d'éviter tout grignotage.

Le nombre moyen de repas pris par jour par notre population est de 3, avec une tendance marquée à la pratique du grignotage (66%).

Les repas sont majoritairement pris en famille (78%), et seuls 1 à 2 repas sont pris à la cantine.

4.7.2 Activité physique et facteurs de sédentarité

Le Programme national nutrition santé (PNNS), lancé en 2001, plan de santé publique, recommande aux adolescents de pratiquer « au moins 60 minutes d'activité physique d'intensité modérée par jour tous les jours de la semaine ». Ces recommandations sont relativement exigeantes, mais il est considéré qu'une telle pratique au moins cinq jours par semaine peut déjà contribuer fortement à un bon état de santé [98].

Tous les collégiens suivent un enseignement obligatoire d'éducation physique et sportive (EPS) hebdomadaire. Il dure 4 heures en classe de sixième et 3 heures dans les autres niveaux de classe.

Seules 5 jeunes filles de notre échantillon ne pratiquent pas de sport au collège dans le cadre d'une dispense pour cause médicale.

Ainsi 97% des jeunes filles pratiquent 3 à 4 heures d'activité sportive par semaine.

Nous avons donc cherché à quantifier les activités physiques autres que celles enseignées au collège, en quantifiant les activités sportives extra scolaires ainsi que les modes et temps de trajets pour se rendre au collège.

Moins de la moitié des jeunes filles (42%) pratiquent une activité sportive extra scolaire.

Le temps moyen de cette activité est très faible : 1 heure par semaine.

Concernant le trajet effectué pour se rendre au collège, 71% des jeunes filles pratiquent la marche à pied, avec un temps de trajet moyen de 14 minutes.

Le pourcentage de jeunes filles pratiquant une activité physique extra scolaire est donc faible ; en revanche, la majorité de celles-ci se rendent à pied au collège, effectuant ainsi un temps de trajet aller-retour de 28 minutes, soit moins de la moitié du temps quotidien recommandé.

Notre étude s'est également penchée sur les activités sédentaires des jeunes filles, activités quantifiées par le temps quotidien moyen passé devant un écran.

Le temps quotidien moyen passé devant un écran est de 2 heures, les recommandations internationales préconisant de ne pas excéder 2 h/j de télévision et autres médias.

4.7.3 Quantification et évaluation du sommeil

Le nombre d'heures de sommeil quotidien moyen des jeunes filles est de 9 heures et l'heure du coucher est en moyenne de 22H, ce qui correspond aux recommandations fréquemment retrouvées dans la littérature.

Nous avons également tenté d'évaluer la qualité du sommeil en questionnant les jeunes filles sur leur perception de la qualité de leur réveil ; 47% des adolescentes considèrent bonne la qualité de leur réveil, 18,3% la considèrent mauvaise.

4.7.4 Addictions

La consommation de tabac et d'alcool a été évaluée.

Seules 9 jeunes filles soit 5,4% déclarent fumer, et 16 (<10%) déclarent consommer de l'alcool occasionnellement. Nous n'avons pas pu quantifier la consommation de tabac

des fumeuses car seules 2 jeunes filles ont précisé le nombre quotidien de cigarettes fumées (autour de 10 cigarettes/jour).

Notre population est donc loin de ce que l'on peut observer à travers le monde dans cette tranche d'âge tant en termes de consommation de tabac que d'alcool.

En effet, les données françaises de l'étude internationale « Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) réalisée en 2006 sur la santé des élèves âgés de 11 à 15 ans, montrent qu'à l'âge de 15 ans, un élève sur cinq déclare déjà une consommation de tabac hebdomadaire et ils sont pratiquement autant à dire fumer quotidiennement (18 %). Pour ce qui est de la consommation d'alcool, l'usage régulier (au moins 10 fois au cours du mois) est déclaré par 9 % des jeunes âgés de 15 ans, et 84% (soit plus de 4 jeunes sur 5) des jeunes de cette même tranche d'âge déclarent avoir déjà bu de l'alcool au cours de leur vie. [99].

4.7.5 Age des 1ères règles et stade pubertaire

L'âge des 1ères règles des jeunes filles de notre population est majoritairement situé entre 12 et 13 ans avec un pourcentage de 51%, ce qui concorde avec les données nationales (13 ans). 14,3% des jeunes filles ont eu leurs 1ères règles à l'âge de 11 ans et 12% d'entre elles entre 14 et 15 ans.

Le stade pubertaire, défini par le développement mammaire et la pilosité pubienne (selon les stades de Tanner) est majoritairement S4P4, dernier stade avant un développement de type « adulte ».

4.7.6 Suivi gynécologique, activité sexuelle et possibilité de communication sur ces sujets.

Seules 13 jeunes filles déclarent avoir déjà eu un examen gynécologique.

Seules 2 jeunes filles déclarent avoir déjà eu des rapports sexuels, à l'âge de 13 et 15 ans.

L'âge médian au premier rapport sexuel des jeunes filles en France, est de 17 ans et demi et il ne s'est abaissé que d'un an environ pour les filles depuis 30 ans.

Notre population est donc relativement représentative de la population générale des adolescentes âgées de 14 ans sur ce point.

4.7.7 Evaluation des connaissances de la contraception et des IST

Malheureusement les données concernant le degré de connaissances des jeunes filles sur les différents modes contraceptifs et les facteurs de risques d'IST n'ont pu être renseignées de manière systématique lors de l'enquête et n'ont donc pas pu faire l'objet d'une analyse descriptive.

Certaines données, non renseignées sur le formulaire d'enquête, mais qui m'ont été rapportées par les infirmier(ère)s et/ou médecins ayant mené cette étude, et ce à l'occasion d'une réunion organisée au centre de vaccination du 13^{ème} arrondissement dirigé par le Docteur Larnaudie, semblent intéressantes.

Les jeunes filles de notre étude semblaient relativement bien informées sur l'existence du planning familial et de ses actions sur l'interruption volontaire de grossesse, la sexualité et la contraception.

Elles demandaient très fréquemment à la fin de la consultation les adresses des différents plannings familiaux parisiens.

Concernant les différents modes de contraception, les adolescentes connaissaient essentiellement la contraception orale et les préservatifs, et très mal les autres types de contraception.

Les infections sexuellement transmissibles étaient pour elles surtout représentées par le VIH, beaucoup moins par l'Herpès, les Chlamydiae Trachomatis et les gonocoques, et encore moins par l'HPV.

4.7.8 Découverte de « problèmes » médicaux et orientation médicale.

La consultation de « prévention » réalisée conjointement avec la vaccination par Gardasil® a permis de soulever des problèmes médicaux et d'orienter la jeune fille vers une structure de soins adaptée dans 11 cas.

Les « problèmes » rencontrés concernaient surtout des anomalies du cycle menstruel non prises en charge de type dysménorrhée. Les jeunes filles concernées ont pu être adressées avec un courrier soit en Centre de Santé, soit vers un gynécologue.

Les autres « anomalies » rencontrées concernaient un surpoids dans 2 cas, 1 cas d'insomnie et 1 cas de reprise de suivi endocrinien pour une hyperthyroïdie connue.

Ainsi seules près de 6% des consultations ont soulevé des problèmes d'ordre médical et permis une orientation adaptée. On ne peut donc pas conclure à l'intérêt diagnostique de cette consultation à l'issue de notre étude. L'objectif initial n'était d'ailleurs pas celui-ci.

4.8 Les données socio-économiques qui auraient pu être recueillies pour aller plus loin.

Il aurait été intéressant de disposer d'indicateurs précis et fiables du niveau socio-économique des jeunes filles afin d'étudier un éventuel lien entre le niveau socio-

économique et l'observance vaccinale. (ainsi qu'un lien entre le niveau socio-économique et la fréquentation des centres de vaccination : en effet, la gratuité de la vaccination par Gardasil® proposée dans notre étude a pu être décisive pour certaines familles).

De même, le fait d'avoir un médecin traitant ou pas n'a pas été demandé ; il n'est donc pas possible de savoir si les jeunes filles vaccinées se sont présentées en centre de vaccination du fait de l'absence ou non de médecin référent.

Cette étude, loin d'être parfaite, souligne l'intérêt d'une campagne de vaccination organisée et systématisée afin d'obtenir une couverture vaccinale optimale.

Néanmoins, de nombreux paramètres restent à étudier et à analyser afin de mieux connaître la population ciblée et d'améliorer encore l'adhésion à cette vaccination, ainsi que la poursuite indispensable du dépistage par FCV du cancer du col de l'utérus.

Les outils et les moyens d'information doivent être multipliés et s'adresser tant aux jeunes filles qu'à leurs mères et aux professionnels de santé.

C'est dans cet objectif qu'une campagne de mobilisation autour de la prévention et du dépistage du cancer du col de l'utérus a été lancée en juin 2010 par l'Institut National du Cancer. [100]

5. Conclusion

Le service des vaccinations de la mairie de Paris a effectué cette expérience de programme de vaccination organisé et systématisé par le vaccin Gardasil® des jeunes filles âgées de 14 ans dans les trois arrondissements parisiens suivants : 14^{ème}, 18^{ème} et 20^{ème}. Elle a eu lieu entre février 2009 et mars 2010. Il a été décidé d'intégrer à ce programme de vaccination une consultation de prévention et d'information de médecine générale.

Le service de vaccination de la Mairie de Paris a pour vocation de proposer des consultations de vaccination gratuites, avec une attention particulière pour les sujets jeunes. Cette expérience de vaccination s'inscrit donc parfaitement dans les objectifs fondamentaux de ce service.

Cette thèse a retracé cette expérience de façon exhaustive et a tenté de mettre en évidence des facteurs d'observance vaccinale des sujets étudiés.

Aucun item étudié n'a montré de lien significatif avec l'observance.

En revanche, même si le taux de réponse initial des jeunes filles convoquées semble faible (12,5%) rapporté au nombre de lettres de convocation envoyées, l'obtention d'une vaccination complète est très élevée : 84% (en tenant compte des jeunes filles rappelées après mars 2010). Il faut rappeler qu'à la commercialisation du vaccin Gardasil ® en France, une couverture vaccinale optimale de 80% de la population concernée a été recherchée afin d'avoir un impact sur la prévention de la survenue des cancers du col utérin.

Le problème majeur qu'a rencontré cette expérience fut la survenue de la pandémie de grippe H1N1 qui a profondément perturbé le fonctionnement normal des centres de vaccination du 1^{er} novembre 2009 au 1^{er} mars 2010.

La consultation de prévention et d'information associée à cette vaccination a semblé plaire et être utile aux adolescentes qui sont souvent moins bien suivies que des enfants âgés de moins de 11 ans.

En 2010, l'expérience de vaccination a été élargie à trois autres arrondissements parisiens. Depuis le 1^{er} janvier 2011, trois autres arrondissements supplémentaires viennent s'ajouter à cette expérience. En revanche, cela ne concerne toujours que les jeunes filles âgées de 14 ans, alors que ce vaccin est également recommandé pour des femmes âgées de 15 à 23 ans, n'ayant jamais eu de rapport sexuel ou dans la première année suivant le premier rapport. Il serait intéressant d'intégrer cette population à une expérience future, afin de majorer le taux de couverture vaccinale de la population générale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. -L. Brun, D. Riethmuller. Prophylactic and Therapeutic vaccination against human papillomavirus. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 36 (2007) 631-641.
- [2] Exbrayat C. Col de l'utérus. In : Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J, editors. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Paris: INVS; 2003. P 107-12.
- [3] Plan cancer 2003-2007. Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer. www.plancancer.fr
- [4] Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1 : Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13
- [5] Munoz N. Human papillomavirus and cancer : the epidemiological évidence. J Clon Virol 2000; 19: 1-5
- [6] Duport N, Haguenoer K, Rosemary A-P, Bloch J. Dépistage organisé du col de l'utérus : évaluation épidémiologique des quatres départements « pilotes ». InVS, 12 juin 2007: 32 p.
- [7] Walboomers, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-9
- [8] Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen ? The international perspective. Int J Cancer 2004; 111:278-85

[9] afssaps, Mise sur le marché du vaccin pour la prévention d'infections liées au virus papilloma.2006, Paris.2 p.

[10] Avis du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18, séance du 5 décembre 2006. Bull Epidémiol Hebd 2007 ; 31-32 : 281-2. http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf

[11] Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, séance du 9 mars 2007. Bull Epidémiol Hebd 2007 ; 31-32 : 284-6. http://invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf

[12] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent, séance du 14 décembre 2007. http://hcsfp.fr/hcsfp/docspdf/avisrapports/hcsfp20071214_Papillomavirus.pdf

[13] Calendrier vaccinal 2008. Bull Epidémiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

[14] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5 version 2.0 Lyon : IARC Press; 2004.

[15] D.Maxwell Parkin, Freddie Bray. The burden of HPV-related cancers, Vaccine 24S3 (2006) S3/11-S3/25.

[16] Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific publications No.160. Lyon, 2007.

- [17] Guizard AV, Trétarre B. Col de l'utérus. In: Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon, Inserm, Invs, eds. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Francim, HCL, Inserm, InVS. Saint-Maurice, 2008. www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers (consulté le 12/03/2008).
- [18] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, 2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004 (consulté le 12/03/2008).
- [19] Monsonego J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer. Paris, 2006.
- [20] Arbyn M, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann Oncol*. 2007; 18: 1423-1425.
- [21] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Épidemiol Santé Publique* 2008 (sous presse).
- [22] Duport N. [Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances - Actualisation 2008](#). Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice. Mai 2008, 30p.
- [23] Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *M T Pédiatrie*, vol 13 n°1, janvier-février 2010
- [24] Bozon M. At what age do women and men have their first sexual intercourse ? World comparaisons and récent trends. *Population & Sociétés* 2003; 391: 1-4.

- [25] Spira A, Bajos N et le groupe ACSF. Les comportements sexuels en France. Paris : la documentation française. 1993 ;
- [26] De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1):17-27.
- [27] Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(5): 727-46.
- [28] Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care* 2006; 12(17 Suppl): S462-72.
- [29] Monsonego J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34(3):189-201.
- [30] Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S42-S51.
- [31] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2):186-92.
- [32] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17):1336-43.
- [33] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005 Mar; 32(Suppl 1):S16-S24.
- [34] Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30(2):139-46.

- [35] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7):423-8.
- [36] Howley PM, Lowy D. *Papillomaviruses. Fields Virology*. Harvard : Lippincott, 2007.
- [37] Mougin C, Mo L, Dalstein V. Natural history of papillomavirus infections. *Rev Prat* 2006; 56: 1883-9.
- [38] Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S1-S10.
- [39] Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot B, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007; 43(1):149-60.
- [40] Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(Suppl 1):s5-s13.
- [41] Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. In: Blanc B, ed. *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Springer. Paris, 2005: 15-33.
- [42] Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):35-40.
- [43] García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117(4):629-37.
- [44] Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, et al. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human

papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(4):820-2.

[45] Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(6):485-90.

[46] IARC handbooks of cancer prevention Vol. 10: cervix cancer screening. Lyon, 2005.

[47] Dos Santos IS, Beral V. Socio-economic differences in reproductive behaviour. IARC Scientific Publications 138 :285-308 (1997)

[48] Sana Sillard J. L'observance de la vaccination anti-papillomavirus chez les adolescentes âgées de 14 à 21 ans à l'Espace Santé Jeune de l'Hôtel-Dieu. Etude réalisée entre avril 2008 et novembre 2009. Thèse de Doctorat en Médecine.

[49] Mansour C. Human papillomaviruses. In : Tyring S, ed. *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*. 2005.

[50] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, Rohan TE. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180(5):1415-23.

[51] Palefsky JM. HPV infection in men. *Dis Markers* 2007 ; 23 :261-72.

[52] Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men : A systematic review of the littérature. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 1044-57.

[53] Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human

papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2):326-33.

[54] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3 : HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006 ; 24 (Suppl 3) : S3/26-34.

[55] Schiffman MH. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. *Human Pathogenic Papillomaviruses*. Heidelberg : Springer-Verlag, 1994.

[56] Koutsky L. Epidemiology of génital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.

[57] Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Papillomavirus infections in human pathology. Wiley & Sons, Chichester ; 2000: 117-141.

[58] Bergeron C, et al. Human Papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low- and high-grade lésions. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 641-9.

[59] Jacquard AC, Denis, Prétet JL et al. Distribution des génotypes de Papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDITH. *BEH*, 2009 mai ; 29 : 313-317.

[60] Lombard I, et al. Human Papillomavirus génotype as a major déterminant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2613-9.

[61] Riou G. Association between poor prognosis in early stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990 ; 335 : 1171-4.

- [62] Handsfield HH. Clinical présentation and natural course of anogenital warts. *Am J Med* 1997; 102: 16-20.
- [63] Lukasiewicz E. Aractingi S. Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 29: 991-6.
- [64] Sawaya GF, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1501-9.
- [65] Andersson S, et al. Types of human papillomavirus revealed in cervical adenomacarcinomas after DNA sequencing. *Oncol Rep* 10 (2003) : 175-179.
- [66] Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study : the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004 ; 91(5) : 942-53.
- [67] Franco EL, Ferenczy A. Part III, site-specific precancerous conditions: cervix. In: Franco EL, Rohan TE, eds. *Cancer Precursors: Epidemiology, Detection, and Prevention*. Springer-Verlag. New York, 2002: 249-86.
- [68] Fédération des Gynéologues et Obstétriciens de Langue Française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1990;19:1-16.
- [69] Anaes. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002. Anaes. Saint-Denis, 2002. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf.

[70] Anaes. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Anaes. Saint-Denis, 2004.

[71] Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH). L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. BEH 1998 ; Février (05).

[72] Rousseau A, Bohet P, Merlière J, et al. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance-maladie. BEH 2002 ; 19 : 81-3.

[73] www.santé.gouv.fr. Objectif 48 : Tumeurs malignes. Dépistage du cancer du col. InVS. L'état de santé de la population en France – Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique – Rapport 2007.

[74] Duport N, Bloch J. Dépistage du cancer du col de l'utérus. In: Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, eds. Baromètre cancer 2005. Inpes. Saint-Denis, 2006:128-36.

[76] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367(9518):1247-55.

[77] Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. Nat Rev Microbiol 2004;2(4):343-7.

[77] Garçon N. Development and evaluation of AS04, a novel and improved adjuvant system containing MPL and aluminum salt. In: Schijns V, O'Hagan D, eds. Immunopotentiators in modern vaccines. Academic Press. London, 2005:161-78.

- [78] FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
- [79] FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007;196(10):1438-46.
- [80] La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007;25(50):8352-8.
- [81] Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38(3):189-97.
- [82] Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S106-13.
- [83] Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007;148(2):199-207.
- [84] Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination--more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1991-3.
- [85] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590):890-907.
- [86] Hymel PA. Decreasing risk: impact of HPV vaccination on outcomes. *Am J Manag Care* 2006; 12(17 Suppl):S473-83.

- [87] Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal - Mars 2007. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, novembre 2008, 25 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr (consulté le 14/01/2011).
- [88] Pelissier G. Perception et pratique de la vaccination HPV par les médecins généralistes d'Eure et Loir et du Cher. Thèse de doctorat en médecine générale, Tours, 2008.
- [89] Le Dû D. Evaluation de l'acceptabilité d'un nouveau vaccin en médecine générale : le vaccin contre les papillomavirus humains. Enquête réalisée auprès de 251 médecins généralistes d'Ile de France, Paris, 2009.
- [90] Lenselink CH, et al. Parental acceptance of Human Papillomavirus vaccines, Eur. J. Obstet. Gynecol(2007), doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.02.012
- [91] Brewer NT, Fazekas KI. Predictors of HPV vaccine acceptability : A theory-informed, systematic review, Preventive Medicine(2007), doi:10.1016/j.ypmed.2007.05.013
- [92] Noel T. Brewer. Predictors of HPV vaccine acceptability : a theory-informed, systematic review. Preventive Medicine, 2007 Aug-Sept, 45(2-3) : 107-114.
- [93] OMS aide mémoire 288. Vaccinations contre les maladies importantes pour la santé publique. Disponible sur www.who.int/mediacentre/factsheets/fs288/fr (consulté le 14/01/2011).
- [94] Ebbeling C., Pawlak D., Ludwig D. Childhood obesity : public-health crisis, common sense cure. Lancet 2002 ;360:473-82.

- [95] Rouzier Roman, M.D., Ph.D. , and Jean-Pierre Giordanella. Coverage and Compliance of Human Papillomavirus Vaccines in Paris: Demonstration of Low Compliance With Non-School-based Approaches. *Journal of Adolescent Health* - (2010) 1–5.
- [96] Chao C, Velicier C, SLezak JM, Jacobsen SJ. Correlates for compl  tion of 3-dose regimen of HPV vaccine in female members of a managed care organization. *Mayo Clin Proc.* 2009 Oct ; 84(10) : 864-70.
- [97] Afssaps. Gardasil   : Second bilan du plan de gestion des risques européen et national. 30/09/2009. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqu  s-Points-presse/Gardasil-R-Second-bilan-du-plan-de-gestion-des-risques-europeen-et-national/%28language%29/fre-FR> (consulté le 16/01/2011).
- [98] Biddle S., Sallis J., Cavill N. Policy framework for young people and health-enhancing physical activity. In : Biddle S., Sallis J., Cavill N., eds. *Young and active ? Young people and health-enhancing physical activity- evidence and implications*. London, Health Education Authority, 1998.
- [99] Godeau E., Arnaud C., Navarro F. (dir.) *La santé des élèves de 11    15 ans en France/* 2006. Saint-Denis : INPES, coll.   tudes santé, 2008 : 274 pages. ISBN 978-2-9161-9203-3
- [100] Dossier de presse – Prévention et dépistage du cancer du col de l’utérus : lancement de la campagne de mobilisation. Conférence de presse du jeudi 10 juin 2010.